Thioacylierung von Malonsäurederivaten mit Dithio- und Thionestern und deren Umsetzung zu Heterocyclen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Leela Peshkar
aus Bombay

Marburg/Lahn 1968

E. Symon · Offset-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichsstr. 3

Thioacylierung von Malonsäurederivaten mit Dithio- und Thionestern und deren Umsetzung zu Heterocyclen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Leela Peshkar
aus Bombay

Marburg/Lahn 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen: 29. 4. 68
Tag der mündlichen Prüfung: 6. 7. 68
Berichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Diese Arbeit wurde in dem von

Herrn Professor Dr. Horst Böhme

geleiteten Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Klaus Hartke

angefertigt.

Für die großzügige Förderung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr.H.Böhme und Herrn Professor Dr.K.Hartke meinen herzlichen Dank aus.

An dieser Stelle möchte ich dem Akademischen Auslandsamt für die Gewährung eines Stipendiums des Landes Hessen danken.

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2. Kondensation von Malonitril mit Dithio- und Thionestern	5
3. Alkylierung der in Abschnitt 2 erhaltenen Alkalisalze	9
4. Kondensation von diversen Malonsäurederivaten mit Dithio- und Thionestern	12
5. Alkylierung der in Abschnitt 4 erhaltenen Alkalisalze	17
6. Darstellung von Heterocyclen aus den Alkalisalzen von Abschnitt 2 und den Methylmercaptoverbindungen von Abschnitt 3	20
a. Pyrazole	23
b. Isoxazole	25
c. Pyrimidine	26
d. Thiophene	29
e. Isothiazole	32
7. Isothiazolo 3,4-d pyrimidine	41
8. Versuche zur Chlorierung des Alkalisalzes von 2-Mercapto-2-Methyl-1-cyan-acrylnitril (3a) und seines Methylthioäthers (6a)	46
9. Kondensation von Dithioessigsäureäthylester und CH-aciden Malonsäurederivaten im Molverhältnis 1:2	49

Experimenteller Teil

1. Darstellung der Alkalisalze 3 (a-h) und 8 (a-c)	59
2. Darstellung der in 2-Stellung substituierten 2-Methyl-(oder Alkyl)mercapto-1-cyan-acrylnitrile 6 (a-g)	62
3. Darstellung der 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 9 (a-c)	62
4. Darstellung der 2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxy-carbonyl(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 10 (a-c)	63
5. Darstellung von Pyrazolen und Isoxazol aus 2-Methyl-mercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrilen	64
6. Darstellung von Pyrimidinen aus 2-Methylmercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrilen 18 (a-d)	65
7. Darstellung von Thiophenen aus den Alkalisalzen der 2-Mercapto-2-methyl(oder phenyl)-1-cyan-acrylnitrile 22 (a-d)	66

Seite

8. Darstellung der 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile mit Chloramin 23 (a-g) 68
9. Darstellung der 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure 23 (a-d) 68
10. 3-Amino-4-äthoxycarbonyl-5-methyl-isothiazol 70
11. 3-[Äthoxymethylen]amino-5-methyl-4-isothiazol-carbonitril 70
12. 6-Amino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 70
13. 6-(5H)Imino-5,7-dimethylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 71
14. 6-Methylamino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 71
15. 5-Amino-6-(5H)imino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 71
16. 6-Hydrazino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 72
17. 3-[Phenylhydrazinomethylen]amino-5-methyl-4-isothiazol-carbonitril 72
18. 6-Phenylhydrazino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 72
19. 2-Chlor-2-methyl-1-cyan-acrylnitril 73
20. Methyläthoxymethylenmalondinitril 73
21. Bis-1-methyl-2,2-dicyanäthylen-sulfid 73
22. Natriumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens 74
23. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens 75
24. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3-tricyan-1-carbamoyl-1-propens 75

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die chemischen und physikalischen Eigenschaften von Thiocarbonylverbindungen (>C=S) wurden bisher wenig untersucht. Vom theoretischen Standpunkt sind im Vergleich zu den sauerstoffanalogen Verbindungen wesentliche Unterschiede zu erwarten. Nach der Valenz-Orbital-Theorie ist die $2p2p\bar{\pi}$-Bindung der C=O-Gruppe erheblich energieärmer als die $2p3p\bar{\pi}$-Bindung der C=S-Gruppe. Campaigne[1] gibt für die durchschnittliche Bindungsenergie einer C=S-Gruppe etwa 100 kcal/Mol an, während die der C=O-Bindung etwa 150 kcal/Mol beträgt.

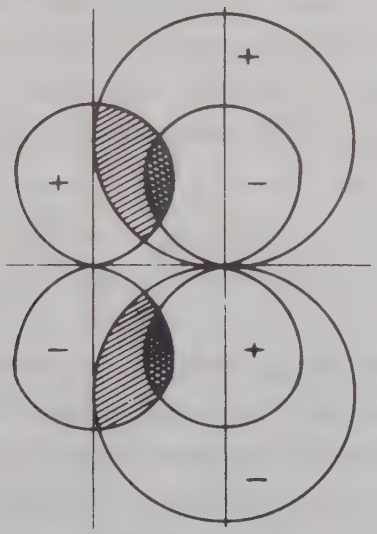


Abb.1: $2p3p\bar{\pi}$-Bindung[2]

---

1) Für eine Diskussion der C=S-Gruppe in Thioketonen vgl. E.Campaigne in "The Chemistry of the Carbonyl-Group", Herausg.:S.Patai,S.917 ff, Interscience Publishers, London (1966)

2) C.C.Price und S.Oae,Sulfur Bonding, S.5, The Ronald Press Co.,New York (1962)

Nach Price und Oae[2] sind für diesen Unterschied im wesentlichen zwei Faktoren verantwortlich: 1. ist die Überlappung eines 2p-Orbitals mit einem 3p-Orbital infolge verschiedener Größe ungünstiger, und 2. verursacht die gleichzeitige Überlappung des inneren 2p-Orbitals des Schwefels mit dem des Kohlenstoffs eine geringe Energieminderung durch "Antibindung" (doppelt schraffierte Flächen in Abb.1).

Die 2p3p$\bar{\pi}$-Bindung führt auch zu einer größeren Polarität, wie ein Vergleich der Dipolmomente zeigt. Lüttringhaus und Grohmann[3] fanden für Benzophenon 2,95 D und für Thiobenzophenon 3,37 D. Dies deutet trotz der vergleichsweise geringen Elektronegativitätsdifferenz zwischen den beiden Bindungspartnern C und S auf einen erhöhten Anteil der dipolaren Grenzform IB am Grundzustand der C=S-Doppelbindung hin:

IA IB

Diese kurz angedeuteten physikalischen Unterschiede zwischen einer C=O- und einer C=S-Doppelbindung kommen auch in ihrem chemischen Verhalten zum Ausdruck. So sind die aliphatischen Thioketone als typische Vertreter von Verbindungen mit einer C=S-Doppelbindung bei Raumtemperatur instabil und gehen in ihre Trimeren über. Bei aromatischen

---

3) A. Lüttringhaus und J. Grohmann, Z. Naturforschung, 10b, 365, (1955)

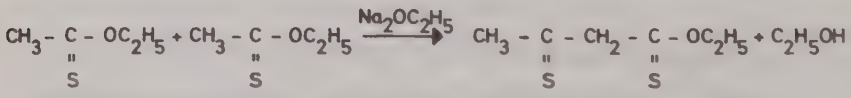
Thioketonen bewirkt die Konjugation der Thiocarbonylgruppe mit den π-Elektronen des aromatischen Ringes eine zusätzliche Stabilisierung, so daß sie bei Raumtemperatur als Monomere beständig sind. Eine weitere Erhöhung der Stabilität erfährt die C=S-Gruppe durch Heterosubstituenten mit unverbundenen Elektronenpaaren in den Thionestern und Thioamiden. Dithio- und Thionester liegen daher mit Ausnahme der Dithioameisensäureester in monomerer Form vor. Letztere zeigen hingegen noch das für die aliphatischen Thioketone typische Verhalten und stabilisieren sich unter Bildung von Trimeren.

Aus der vorstehenden Diskussion ist zu erwarten, daß das chemische Verhalten der Dithio- und Thionester in entscheidenden Punkten von dem ihrer sauerstoffhaltigen Analogen abweicht. Besondere Bedeutung dürfte den ausgeprägteren elektrophilen Eigenschaften des Thiocarbonylkohlenstoffs zukommen. Daher sollten Dithio- und Thionester leicht nucleophil angreifbar und somit geeignete Thiocyclierungsmittel sein. Diese Überlegung wird von den wenigen in der Literatur beschriebenen Reaktionen bestätigt. So reagieren Dithio- und Thioncarbonsäureester im Gegensatz zu den Carbonsäureestern selbst mit Grignard-Reagenzien[4]; ferner setzen sie sich exotherm mit aliphatischen Aminen zu Thioamiden um[5].

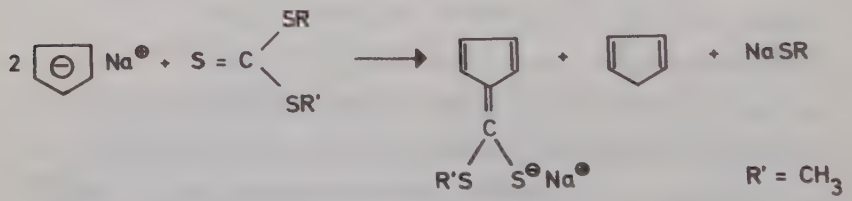
---

4) H.Gilman, J.Robinson und N.J.Beaber, J.Amer.chem.Soc. 48, 2715 (1926)
5) A.R.Todd und Mitarbeiter, J.chem.Soc. (London), 361 (1937)

Unser Interesse galt der bisher noch nicht untersuchten Thioacylierung von Carbanionen aktiver Methylenverbindungen mit Hilfe der Dithio- oder Thioncarbonsäureester. Zu Beginn unserer Untersuchungen[6] war bekannt, daß Thionessigsäureäthylester in einer Art Claisen-Kondensation mit Natriumalkoholat in 30%iger Ausbeute zu Dithionacetessigsäureäthylester kondensiert[7]. In einer vor wenigen Wochen publizierten Mitteilung berichteten Uhlemann und Thomas[8], daß sich diese Reaktion unter den von Koštiř und Kral beschriebenen Bedingungen nicht wiederholen ließ.



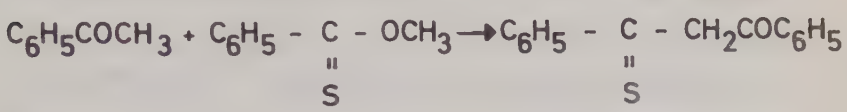
Ferner haben Hartke und Mitarbeiter[9] die Thioacylierung von Cyclopentadienyl-Natrium mit Trithiokohlensäureestern beschrieben.



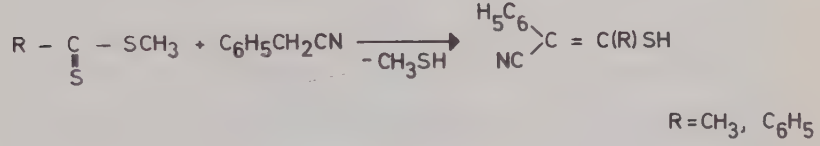
---

6) K.Hartke und L.Peshkar, Angew.Chemie, 79, 56 (1967)
7) J.V.Koštiř und V.Kral, Chem.listy, 41, 92 (1947) C.A. 47, 3240 (1953)
8) E.Uhlemann und P.Thomas, Z.Chem. 7, 430 (1967)
9) K.Hartke, E.Schmidt, M.Castillo und J.Bartulin Chem.Ber. 99, 3268 (1966)

Nach Uhlemann und Müller[10] führt die Kondensation von Ketonen mit Thion- und Dithioestern in Gegenwart von Natriumamid zu β-Thioxoketonen.



Nach Bekanntwerden einer Kurzmitteilung unserer vorläufigen Ergebnisse[6] berichteten auch Scheithauer und Mayer[11] über die Kondensation von Benzylcyanid mit Dithioestern.



R = CH_3, C_6H_5

2. Kondensation von Malonitril mit Dithio- und Thionestern

Als methylenaktive Verbindung wählten wir Derivate der Malonsäure, unter denen vor allem Malonitril besonders leicht Kondensationsreaktionen eingeht.

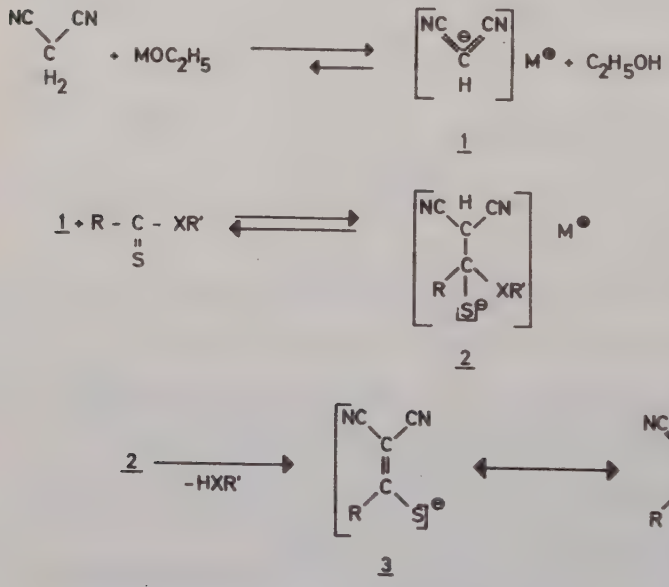
Gibt man bei 0°C zu einer Lösung von Natriumalkoholat eine äquivalente Menge Malonitril und Dithioessigsäureäthylester, so tritt sofort ein starker Äthylmercaptangeruch auf. Nach zweistündigem Stehenlassen hat sich

---

10) E.Uhlemann und H.Müller, Angew.Chem. 77, 172 (1965)
11) S.Scheithauer und R.Mayer, Chem.Ber. 100, 1419 (1967)

bereits der größte Teil des gebildeten Natriumsalzes 3a kristallin abgeschieden; aus der Mutterlauge läßt sich eine weitere Fraktion gewinnen. Die Gesamtausbeute ist nahezu quantitativ.

Der Reaktionsablauf kann in Anlehnung an den einer Esterkondensation in der folgenden Weise formuliert werden (X=O,S;M=Na,K):



Das primär gebildete Alkalisalz des Malonitrils (1) greift den Thionkohlenstoff des Dithioesters nucleophil an und führt voraussichtlich zu einem Additionsprodukt 2. Dieses spaltet in einem irreversiblen Schritt eine Molekel Mercaptan ab und geht in das Salz 3 über.

Anfangs erwarteten wir, daß das entweichende Mercaptan als Säure ein Mol der Base 1 neutralisieren würde. Wie das Experiment zeigt, ist dies aber nicht der Fall. Offenbar bildet sich das Additionsprodukt 2 relativ schnell, während das Mercaptan langsamer abgespalten wird.

Analog verläuft die Kondensation in Gegenwart von Kaliumalkoholat. 3a wurde außerdem in nahezu gleicher Ausbeute auch als Thionessigsäureäthylester erhalten. Da bei diesen und anderen noch zu beschreibenden Kondensationsreaktionen die Kaliumsalze weniger hygroskopisch und beständiger waren als die entsprechenden Natriumsalze, wurde hauptsächlich mit Kaliumalkoholat als Kondensationsmittel gearbeitet. In völlig analoger Weise läßt sich Malonitril auch mit anderen Dithio- und Thioncarbonsäureestern zu den in Tabelle I zusammengefaßten Salzen kondensieren.

Die IR-Spektren der Salze 3 zeigen je eine charakteristische Bande für die Valenzschwingung der C=C- und der C≡N-Bindung. Von beiden Banden ist besonders die zuerst genannte sehr stark nach längeren Wellen verschoben und spiegelt dadurch den großen Anteil der mesomeren Grenzform 3'am Grundzustand wieder.

Eine ähnliche starke Verschiebung der vergleichbaren C=N-Doppelbindung beobachteten u.a. Timmons und Wittenbrook.[12)]

---

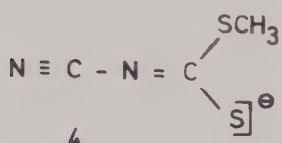
12) R.J.Timmons und L.S.Wittenbrook, J.org.Chemistry 32 1566 (1967)

Nr.	R	M	Ausgangsester	Ausbeute in %	IR-Spektren (KBr) in µ		
					ν C≡N	ν C=C	Andere starke Banden
3a	CH_3	K	$CH_3CSSC_2H_5$	98	4,56	7,18	7,92; 8,84; 11,65
	CH_3	K	$CH_3CSOC_2H_5$	95			
	CH_3	Na	$CH_3CSSC_2H_5$	85			
	CH_3	Na	$CH_3CSOC_2H_5$	95			
3b	C_6H_5	K	$C_6H_5CSSCH_3$	98	4,50	7,09	7,95; 10,08; 12,95; 14,18; 15,27
	C_6H_5	K	$C_6H_5CSOCH_3$	85			
	C_6H_5	Na	$C_6H_5CSSCH_3$	95			
3c	$C_6H_5CH_2$	K	$C_6H_5CH_2CSSC_2H_5$	90	4,54	7,09	8,0; 9,19; 11,82; 13,20; 13,30; 14,17; 14,32
	$C_6H_5CH_2$	Na	$C_6H_5CH_2CSSC_2H_5$	90			
3d	nC_3H_7	K	$n\text{-}C_3H_7CSSC_2H_5$	96	4,57	7,07*	7,97;8,78;9,73;10,76;11,89
3e	iC_3H_7	K	$i\text{-}C_3H_7CSSC_2H_5$	95	4,57	7,07	7,55;8,02;10,04;10,89
3f	H	K	$HCOSC_2H_5$	88	4,54	6,93	7,63; 10,68
3g	OC_2H_5	K	$C_2H_5OCSSCH_3$	90	4,55;4,60	7,27*	8,22; 9,02; 9,58
3h	SCH_3	K	$CH_3SCSSCH_3$	66	4,55;4,60	7,45	7,95; 9,65; 11,60

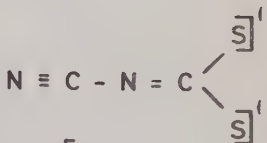
* Wegen des Auftretens mehrerer Banden in diesem Bereich ist die Zuordnung nicht sicher.

Tabelle I : Alkalisalze in 2-Stellung substituierter 2-Mercapto-1-cyan-acrylnitrile 3

Sie fanden die C=N-Bande von 4 bei 7,40 µ(1352 cm^{-1}) und von 5 bei 7,65 µ(1308 cm^{-1}).



4



5

Ein typisches IR-Spektrum der Salze 3 gibt die Abb.2 wieder.

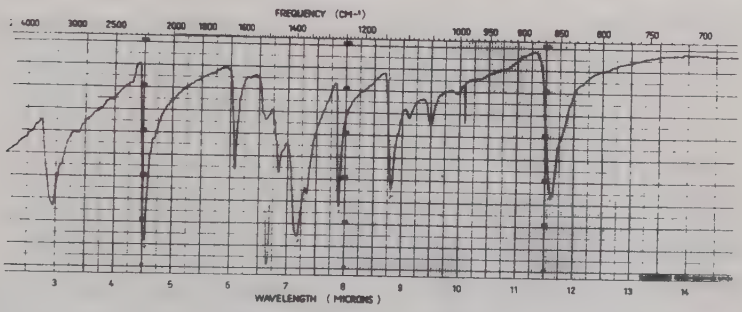
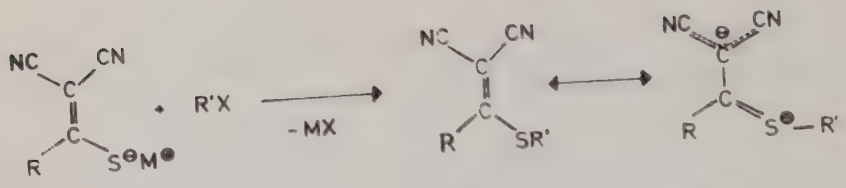


Abb.2: IR-Spektrum (in KBr) des Kaliumsalzes von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (3a).

3. Alkylierung der in Abschnitt 2 erhaltenen Alkalisalze

Versuche, aus den Alkalisalzen 3 die freien Säuren zu gewinnen, waren erfolglos. Bei Zugabe von Mineralsäuren beobachtete man stets eine Zersetzung. Die Alkylierung der Salze 3 in Äthanol bzw. Äthanol-Wasser führte zu in 2-Stellung substituierten 2-Methyl(oder Alkyl)mercapto-1-cyan-acrylnitrilen 6.



3 6 6'

Da die erhaltenen Verbindungen 6 nur als Zwischenprodukte Interesse hatten, wurden vornehmlich mit Methyljodid die Methylmercaptoverbindungen hergestellt. Mit gleichem Erfolg lassen sich aber auch andere Alkylierungsmittel einsetzen (vgl. 6b). Die erhaltenen Verbindungen sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Die vorgeschlagene Struktur der Alkylmercaptoverbindungen 6 wird durch ihre IR-Spektren bestätigt (vgl. als Beispiel Abb.3). Charakteristisch ist die zwischen 4,47 und 4,54 μ(2240-2210 cm^{-1}) liegende C≡N-Valenzschwingung und die zwischen 6,54-6,91 μ(1530-1448 cm^{-1}) liegende C=C-Valenzschwingung. Wie zu erwarten ist letztere im Vergleich mit den Salzen 3 stark zu kleineren Wellenlängen verschoben. Dennoch weist ihre Abweichung von der gewöhnlichen Lage der C=C-Doppelbindung um 6,0 μ (1670 cm^{-1})[13] auf einen merklichen Anteil der dipolaren Grenzform 6' am Grundzustand der Molekel hin. Auch die NMR-Spektren stehen mit der Struktur 6 im Einklang.

---

13) K.Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, S.24, Holden-Day, Inc; San Francisco and Nankado Co.Ltd. Tokyo (1962)

Nr.	R	R'	Ausbeute in %	IR-Spektren (KBr) in μ			NMR-Spektren* ($CDCl_3$) in ppm
				$\nu C\equiv N$	$\nu C=C$	Andere starke Banden	
6a	CH_3	CH_3	60	4,51	6,54	8,02; 8,91; 12,02	2,60(S); 2,70(S)
6b	CH_3	$C_6H_5-CH_2$	70	4,50	6,55	8,05; 8,87; 14,0	2,56(S); 4,41(S); 7,52(S)
6c	C_6H_5	CH_3	60	4,54	6,76	7,99; 13,16; 14,30	2,24(S); 7,50(M)
6d	$C_6H_5-CH_2$	CH_3	95	4,50	6,59	6,87;7,96;9,08; 13,58;14,38	2,54(S); 4,23(S); 7,50(M)
6e	H	CH_3	35	4,52	6,61	11,30	-
6f	OC_2H_5	CH_3	60	4,47	6,55	7,80;8,38;10,05; 10,44;11,77	1,50(T); 2,40(S); 4,80(Q)
6g	SCH_3	CH_3	50	4,54	6,91	11,49	2,82 (S)

* S = Singulett, T = Triplett, Q = Quadruplett, M = Multiplett.

Tabelle II : In 2-Stellung substituierte 2-Methyl(oder Alkyl)mercapto-1-cyan-acrylnitrile 6

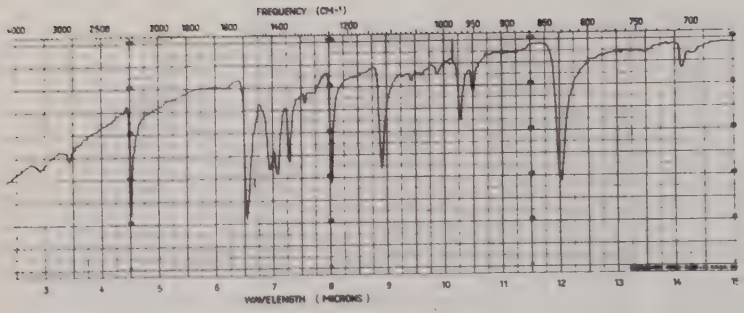
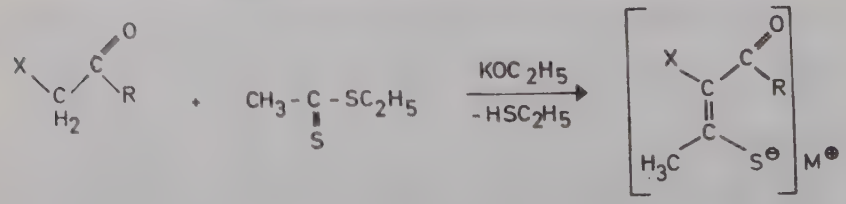


Abb. 3: IR-Spektrum (in KBr) von 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a).

4. Kondensation von diversen Malonsäurederivaten mit Dithio- und Thionestern.

Außer Malonitril kondensieren auch weniger acide Malonsäurederivate vom Typ 7 in Gegenwart von Kaliumalkoholat mit Dithio- und Thionestern, wie am Beispiel des Dithioessigsäureäthylesters gezeigt werden konnte. Die in guten Ausbeuten erhaltenen Kaliumsalze 8 sind in Tabelle III zusammengefaßt.



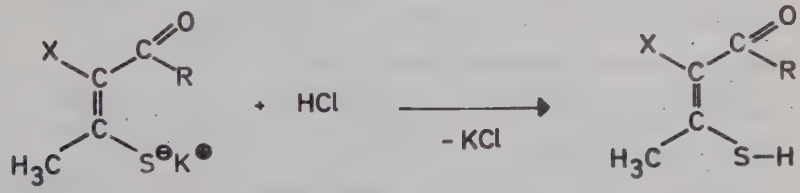
7 8

Nr.	X	R	Ausbeute in %	IR-Spektren (KBr) in μ		
				$\nu_{C\equiv N}$	$\nu_{C=C}$	Andere starke Banden
8a	CN	OC_2H_5	87	4,56	6,89	5,90;7,88;9,36; 11,12;13,06;13,47
8b*	$COOC_2H_5$	OC_2H_5	96			
8c	CN	NH_2	100	4,57	7,07	6,18 (Amid I); 6,42 (Amid II);11,71; 12,85

*Substanz war sehr hygroskopisch, ein IR-Spektrum konnte daher nicht aufgenommen werden.

Tabelle III: Kondensationsprodukte 8 von diversen Malonsäurederivaten mit Dithioessigsäureäthylester.

Zur Charakterisierung von 8 wurden lediglich die IR-Spektren herangezogen, die eine $\nu_{C\equiv N}$-Bande zwischen 4,56-4,57 μ(2190cm^{-1}) und eine $\nu_{C=C}$-Bande zwischen 6,89-7,07 μ(1450-1416 cm^{-1})zeigen. Auf Elementaranalysen wurde verzichtet, da sich durch Zugabe von Salzsäure die freien Säuren 9 als 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate in guter Ausbeute isolieren ließen (vgl. Tabelle IV).



8 9

	X	R	Ausbeute in %	IR-Spektren* in μ				
				ν S-H	ν C≡N	ν C=O	ν C=C	Andere starke Banden
a	CN	OC_2H_5	73	4,16	4,52	5,86; 5,94	6,48	7,29;8,34; 9,37
b	$COOC_2H_5$	OC_2H_5	35	4,10	-	5,79	6,30	7,98;8,62; 9,45
c	CN	NH_2	100	4,15	4,54	6,03	6,50	2,90 und 2,99(νNH_2); 6,28(δNH_2); 7,25;8,20; 9,10

9a wurde in CH_2CL_2, 9b als Film und 9c in KBr aufgenommen.

Tabelle IV: 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 9.

Wir vermuten, daß die Beständigkeit von 9 im Gegensatz zur Zerfallneigung der freien Mercaptoverbindungen aus den Alkalisalzen 3 auf einer Stabilisierung der relativ sauren SH-Gruppe durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zur benachbarten Carbonylgruppe beruht. Von den beiden möglichen geometrischen Isomere der Struktur 9 sollte daher nur das mit cis-ständiger Carbonyl- und SH-Gruppe, zu isolieren sein. In Übereinstimmung hiermit zeigen die NMR-Spektren von 9a und 9c jeweils nur ein Signal für die CH_3-Gruppe.[9a:Triplett 1,33 ppm (CH_2-$\underline{CH_3}$),Quadruplett 4,31 ppm ($\underline{CH_2}$-CH_3),

Singulett 2,55 ppm (≡C-$\underline{CH}_3$), breites Singulett 7,02 ppm ($\underline{SH}$), 9c: Singulett 2,55 ppm (≡C-$\underline{CH}_3$). Dies könnte bei Vorliegen eines cis-trans-Isomerengemisches nur durch schnelle Rotation um die C=C-Doppelbindung erklärt werden. Dem widerspricht aber der Nachweis von stabilen cis-trans-Isomeren für die noch zu besprechende Methylmercaptoverbindung 10a, deren C=C-Doppelbindung laut IR-Spektren dieselbe Bindungsordnung hat wie 9a

10a: C=C 6,50 u(1539 cm^{-1}); 9a: C=C 6,46 u(1549 cm^{-1}).

Auf eine Stabilisierung von 9a durch intramolekulare Wasserstoffbrücken weisen auch IR-spektroskopische Daten hin. Das in CH_2Cl_2 aufgenommene Spektrum von 9a (Abb.4) zeigt eine verbreiterte SH-Bande bei 4,15 u (2415 cm^{-1}), die gegenüber der normalen SH-Absorption 3,85-3,92 u (2595-2550 cm^{-1}) stark nach längeren Wellen verschoben ist. Die als Akzeptor der Wasserstoffbrücke in Frage kommende Äthoxycarbonylgruppe liefert eine gespaltene Carbonylbande bei 5,86 u (1708 cm^{-1}) und 5,94 u (1683 cm^{-1})[14]. Die längerwellige Absorption ist vermutlich der Struktur 9a', die kurzwellige der Struktur 9a'' oder einer nicht wasserstoffbrückengebundenen Struktur zuzuschreiben.

Das in KBr aufgenommene Spektrum von 9a zeigt einige bemerkenswerte Änderungen gegenüber dem Lösungsspektrum. Die SH-Bande erscheint als sehr scharfer Peak bei 3,91 u (2560 cm^{-1}) und die gespaltene Carbonylbande bei 5,86 u (1708 cm^{-1}) und 5,89 u(1697 cm^{-1}). Dies deutet auf eine

---

14) Über ähnliche Beobachtungen am Thionbenzoylessigsäureäthylester berichteten Z.Reyes und R.M.Silverstein, J.Amer.chem.Soc. 80, 6367 (1958)

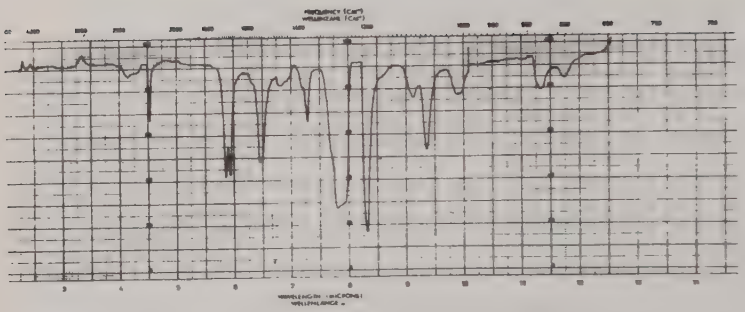
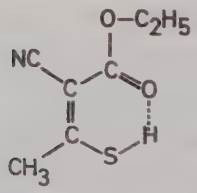
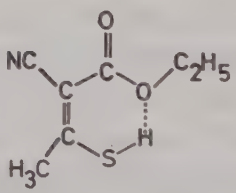


Abb. 4: IR-Spektrum (in CH_2Cl_2) des 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonylacrylnitrils (9a).



9a'

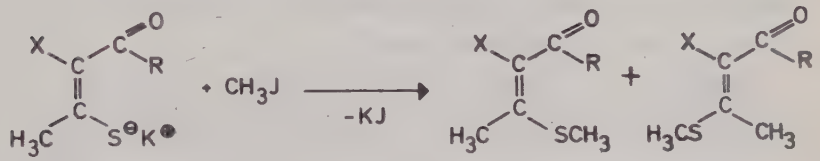


9a''

schwächere Wechselwirkung von SH- und C=O-Gruppe im kristallinen Zustand hin. Eine ähnliche Information d.h. Aufspaltung der Carbonylbande bei gleichzeitig stark verschobener und verbreiterter SH-Bande läßt sich auch den IR-Spektren (in CH_2Cl_2) von 9b und 9c entnehmen.

5. Alkylierung der in Abschnitt 4 erhaltenen Alkalisalze

Ähnlich wie die Alkalisalze 3 wurden auch die Alkalisalze 8 mit Methyljodid in die entsprechenden 2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 10 übergeführt.



8 10α 10β

Nr.	X	R	Ausbeute in %	IR-Spektren* in μ $\nu_{C\equiv N}$	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	Andere sta Banden
10a[15]	CN	OC_2H_5	88	4,50	5,82	6,50	7,90;9,42 11,20;12, 13,45;14,
10b	$COOC_2H_5$	OC_2H_5	50	-	5,80	6,37	8,05;8,62 9,45
10c	CN	NH_2	60	4,48	-	6,56	2,90 und 3,14(NH_2) 5,94(Amid 6,17(Amid 7,20;8,18 11,85;12,4

* 10a und 10c wurden in KBr, 10b als Film aufgenommen.

Tabelle V: 2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl(oder) carbamoyl)-acrylsäurederivate 10.

15) Einige zu 10a analoge Verbindungen sind bekannt und wurden durch Umsetzung von acylierten Cyanessigsäureestern mit Mercaptanen erhalten: H.D.Edwards, Amer. Pat. 2534112 (1950), C.A. 45, 3163 (1951)

Die Alkylierung von 8a und 8c sollte jeweils ein Gemisch von zwei geometrischen Isomeren (10α und 10β) ergeben. Dies bestätigt ein NMR-Spektrum des Rohproduktes von 10a. Auch durch wiederholtes Umkristallisieren aus Äthanol ließ sich das in geringerer Konzentration vorhandene Isomere nicht völlig abtrennen, wie das in Abb.5 wiedergegebene NMR-Spektrum zeigt.

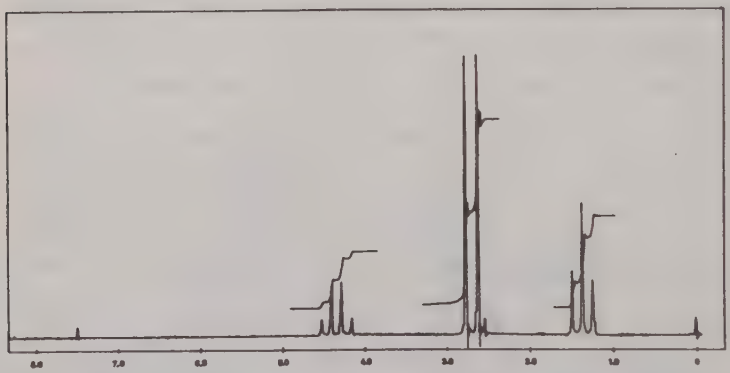


Abb.5: NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylnitril (10a).(TMS als innerer Standard)

Die schwachen Banden bei 2,53 und 2,65 ppm deuten auf das andere geometrische Isomere hin. Eine Strukturzuordnung ist auf Grund der vorhandenen Daten nicht möglich. Untersuchungen zu diesem Problem auf breiterer Basis sind im Gange[16].

Überraschenderweise liefert die Methylierung von 8c lediglich eins der beiden möglichen Isomeren (vgl.Abb.6)

---

16) Privatmitteilung:K.Hartke

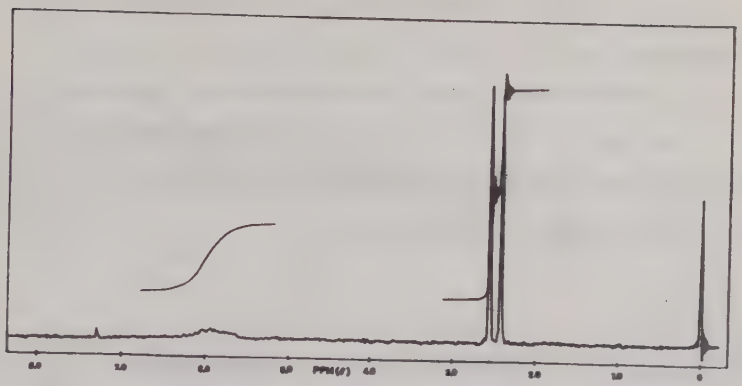
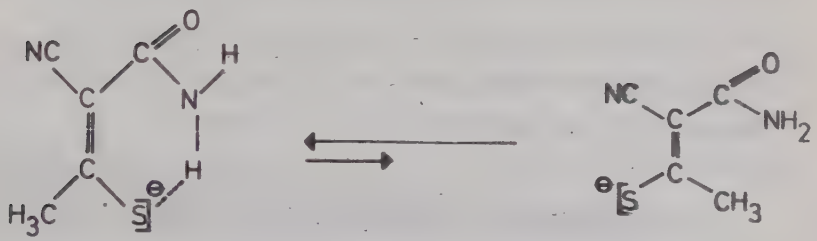
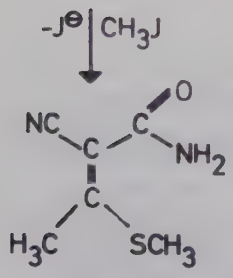


Abb.6: NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) von 2-Methylmercapto-2-methyl-1-carbamoyl-acrylnitril (10c)(TMS als innerer Standard).



8c α 8c β

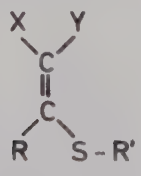


10c α

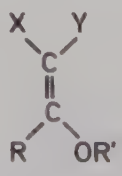
Dies setzt voraus, daß bereits im Kaliumsalz 8c die Rotation um die C=C-Doppelbindung stark behindert ist und praktisch nur eines der beiden denkbaren Isomeren vorliegt, vermutlich das durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung stabilisierte 8cα, dessen Methylierung 10cα liefern sollte.

6. Darstellung von Heterocyclen aus den Alkalisalzen von Abschnitt 2 und den Methylmercaptoverbindungen von Abschnitt 3.

Die durch Kondensation von Malonsäurederivaten mit Thion- und Dithiocarbonsäureestern erhaltenen Alkalisalze 3 und die durch Methylierung daraus gewonnenen 2-Methylmercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrile 6 haben als Zwischenprodukte für die Darstellung von Heterocyclen Interesse.



6



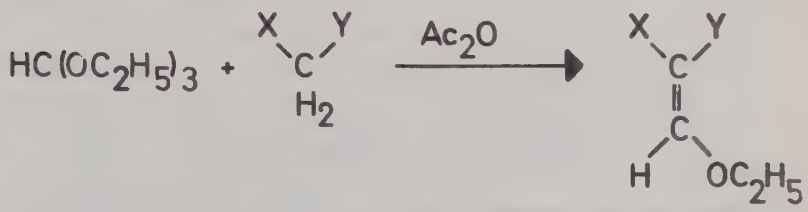
11

Verbindungen der Struktur 6 sind chemisch gesehen Thioenoläther, die sehr leicht nucleophil angegriffen werden können. In ihren Eigenschaften lassen sie sich mit den schon lange bekannten Enoläthern 11 vergleichen[17].

---

17) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4.Aufl., Bd. VI/3, S.111 und 320, Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1965)

Diese werden bekanntlich durch Kondensation von Orthocarbonsäureestern und Essigsäureanhydrid mit CH-aciden Gruppen in Malonsäurederivaten oder β-Dicarbonylverbindungen erhalten.



Derartige Enoläther reagieren z.B.mit Hydrazinen zu Pyrazolen[18],mit Hydroxylamin zu Isoxazolen[19] und mit Amidinen zu Pyrimidinen[20].

Wie später noch zu diskutierende Beispiele zeigen, lassen sich die Thioenoläther 6 in völlig analoger Weise in die soeben genannten Heterocyclen überführen. Gegenüber dem Einsatz der Enoläther bestehen aber einige wesentliche Vorteile:

1. Die Thioenoläther sind unter milderen Reaktionsbedingungen zugänglich, da ihre Synthese bei Raum-

---

18) Vgl.z.B.
a) K.von Auwers und H.Mauss,Liebigs Ann.Chem.452,182 (192
b) J.Pascual und F.Serratosa,Chem.Ber.85,686 (1952)
c) C.C.Cheng und R.K.Robins,J.org.Chemistry 21,1240(1956)
d) A.Dornow und E.Schleese,Chem.Ber.91,1830 (1958)

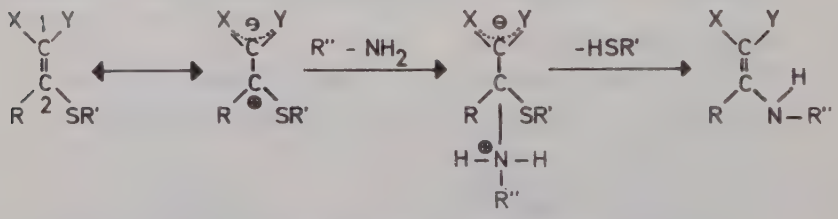
19) Vgl.z.B.
a) A.Dornow und H.Teckenburg,Chem.Ber.93,1103 (1960)
b) E.C.Taylor und E.E.Garcia,J.Org.Chemistry 29,2116 (196

20) Vgl.z.B.
a) G.W.Kenner und A.R.Todd in "Heterocyclic Compounds", Herausg.:R.C.Elderfield,Vol.6,S.243,John Wiley & Sons, Inc.,New York (1957)
b) L.R.Buerger und T.B.Johnson,J.Amer.chem.Soc.56,2754(19
c) R.Grewe,Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.242,89 (1936)
d) A.R.Todd und F.Bergel,J.chem.Soc.(London),364 (1937)
e) E.Ballard und T.B.Johnsohn,J.Amer.chem.Soc.64,794 (194
f) R.W.Price und A.Moos,J.Amer.chem.Soc.67,207 (1945)

temperatur durchgeführt wird. Im Gegensatz dazu ist für die Darstellung der Enoläther ein mehrstündiges Kochen der methylenaktiven Verbindungen mit Orthocarbonsäureestern und Essigsäureanhydrid erforderlich. Bei weniger aciden Komponenten (z.B. Malonsäurediäthylester) muß $ZnCl_2$ als Katalysator zugesetzt werden.

2. Als Orthoester sind hauptsächlich Orthoameisensäureester eingesetzt worden. Auch mit Orthoessigsäureestern ist die Reaktion noch durchführbar. Kondensationen mit Orthoestern aromatischer Carbonsäuren wurden bisher aber nicht beschrieben[21].

3. Die Reaktivität der Thioenoläther gegenüber nucleophilen Partnern ist größer als bei den entsprechenden Enoläthern, da das C_2-Atom leichter nucleophil angegriffen werden kann.



Vermutlich wird die positive Teilladung am C_2-Atom durch den -SR'Substituenten schlechter stabilisiert als durch einen -OR'Substituenten. Ferner tritt das Mercaptidion bei nucleophilen Substitutionen leichter aus als ein

---

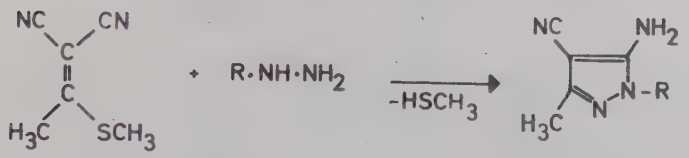
21) Die von P.P.T.Sah,J.Amer.Chem.Soc.53,1836 (1931) beschriebene Kondensation von Triäthylorthobenzoesäureester mit Acetessigsäureäthylester und Malonsäurediäthylester konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden;vgl. l.c. 18b)

Alkoxidion[22]. Diese Überlegungen werden von den experimentellen Beobachtungen bestätigt.

a. Pyrazole:

Von den verschiedenen Enoläthern der Struktur 6 und 10 wählten wir als Beispiel das 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a) aus und setzten dies mit unsubstituiertem Hydrazin, einem Alkylhydrazin (Methylhydrazin) und einem Arylhydrazin (Phenylhydrazin) zu den entsprechenden Pyrazolen um.

Gibt man äquimolare Mengen 6a und Hydrazin oder Phenylhydrazin in abs. Äthanol, so wird bereits bei Raumtemperatur in exothermer Reaktion Methylmercaptan abgespalten. Das in Alkohol schwerer lösliche Pyrazol 12b fällt in einigen Minuten kristallin aus.



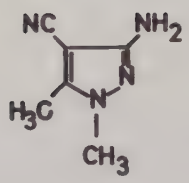
6a 12

a : R = H

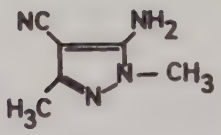
b : R = C_6H_5

Während 12a und 12b bereits aus den entsprechenden Enoläthern erhalten worden sind,[18c] führt die ähnlich verlaufende Umsetzung von 6a mit Methylhydrazin zu dem bisher unbekannten 3-Amino-1,5-dimethyl-4-pyrazolcarbonitril(13

22) E.Gould,Mechanismus und Struktur in der Organischen Chemie,S.308,Verlag Chemie,Weinheim (1962)



13



14

Die analoge Reaktion mit dem entsprechenden Enoläther ist ebenfalls in der Literatur beschrieben, jedoch entsteht dabei das isomere 5-Amino-1,3-dimethyl-4-pyrazolcarbonitril (14)[18c]. Ein Vergleich der IR-Spektren von 13 und 14 zeigt eine geringe aber deutliche Abweichung bei verschiedenen Banden.

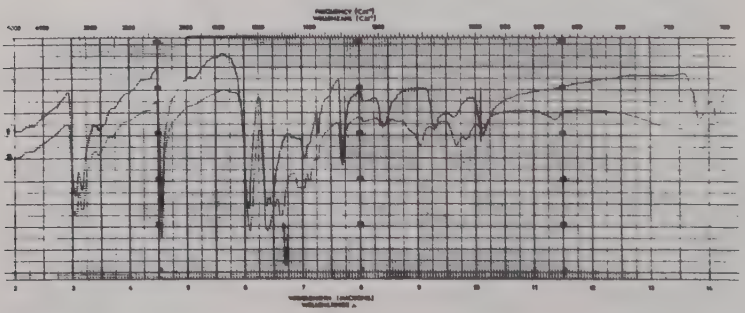


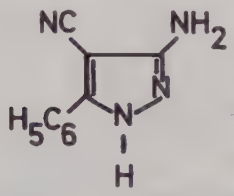
Abb.7: IR-Spektren (in KBr) von:

1. 5-Amino-1,3-dimethyl-4-pyrazolcarbonitril (14)
2. 3-Amino-1,5-dimethyl-4-pyrazolcarbonitril (13)

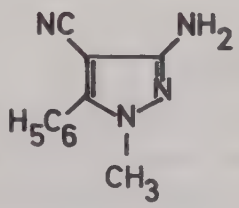
Die unterschiedliche Struktur der Pyrazole 13 und 14 erklärt sich aus dem ersten Reaktionsschritt bei der Umsetzung mit Methylhydrazin. Im Falle von 13 wird der

Thioenoläther 6a von dem etwas basischeren Stickstoffatom mit der Methylgruppe nucleophil angegriffen[23], während bei der Entstehung von 14 zunächst der nicht alkylierte Stickstoff reagiert. Eine Erklärung hierfür ist nicht ersichtlich. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen hoch.

Analog setzt sich auch 2-Phenyl-2-methylmercapto-1-cyanacrylnitril (6c) mit Hydrazin und Methylhydrazin zu den Pyrazolen 15 und 16 um.



15



16

16 wurde in Analogie zur Struktur 13 formuliert. Ein Beweis für die Stellung der Methylgruppe könnte durch Abbaureaktionen geführt werden[24], jedoch wurde der Umstände wegen darauf verzichtet.

b. Isoxazole:

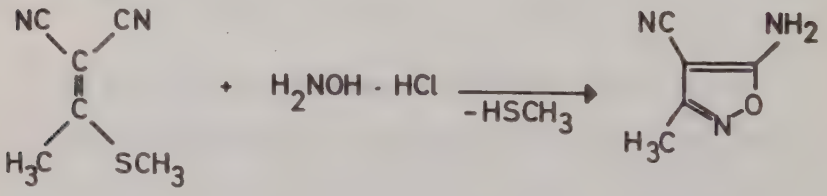
Auch Isoxazole lassen sich aus den Thioenoläthern 6 durch Reaktion mit Hydroxylaminhydrochlorid leicht dar-

---

23) R.Gompper und W.Töpfl,Chem.Ber. 95,2881 (1962) formulierten das aus Methylhydrazin und 2,2-Bis-methylmercapto-1-cyan-acrynitril erhaltene Pyrazol in Analogie zu l.c. 18c) als 5-Amino-3-methylmercapto-4-pyrazolcarbonitril. Ein solcher Analogieschluß ist auf Grund unserer Ergebnisse in diesem Fall nicht beweisend.

24) E.C.Taylor und K.Hartke,J.Amer.chem.Soc. 81,2458 (1959)

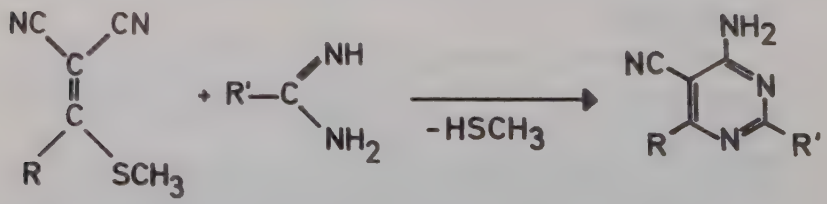
stellen. Als Beispiel wurde das bereits von Taylor und Garcia[19b] beschriebene 5-Amino-3-methyl-4-isoxazolcarbonitril (17) aus 6a und Hydroxylaminhydrochlorid synthetisiert.



6a 17

c. Pyrimidine:

Unter ähnlich milden Reaktionsbedingungen wie bei der Pyrazolsynthese reagieren die Thioenoläther auch mit Amidinen zu den entsprechenden Pyrimidinen. Als Beispiel wurde 6a,6b und 6c mit Guanidin und Benzamidin umgesetzt. Wenige Minuten nach dem Mischen der Ausgangskomponenten beginnt die Kristallisation der bisher unbekannten Endprodukte 18, die in Ausbeuten von 60-80% rein ausfallen (vgl. Tabelle VI).



6 18

Nr.	R	R'	Ausgangs-material	Ausbeute in %	IR-Spektren (KBr) in μ			
					νNH_2	δNH_2	$\nu C{\equiv}N$	Andere starke Banden
18a	CH_3	NH_2	$NH_2 \cdot C \cdot NH \cdot NH_2$	80	3,0; 3,20	6,03; 6,13	4,52	6,45; 6,90; 7,77; 12,63;
18b	CH_3	C_6H_5	$C_6H_5 \cdot C \cdot NH \cdot NH_2$	60	2,94; 3,14	6,11	4,50	6,45; 7,07; 8,0; 13,07; 14,20
18c	C_6H_5	C_6H_5	$C_6H_5 \cdot C \cdot NH \cdot NH_2$	80	2,88; 3,0; 3,11	6,10	4,49	6,45; 7,06; 7,24; 8,0; 13,06; 14,30;
18d	$C_6H_5-CH_2$	C_6H_5	$C_6H_5 \cdot C \cdot NH \cdot NH_2$	75	2,89; 2,99	6,06	4,50	6,93; 7,02; 7,26; 12,85; 14,08; 14,37

Tabelle VI: Pyrimidine 18 aus 2-Methylmercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrile 6

Die Struktur der erhaltenen Pyrimidine wird durch Elementaranalysen und IR-Spektren gestützt. Charakteristisc sind die in Tabelle VI angegebenen Valenzschwingungen der primären Aminogruppe und der Nitrilgruppe. Typische Aromatenbanden finden sich in allen Verbindungen der

Struktur 18. Einen Aussagewert haben sie lediglich für 18a, das selbst keinen aromatischen Substituenten enthält. Das Spektrum von 18a zeigt starke Ringvalenzschwingungen bei 6,45 μ(1550 cm^{-1}) und 6,90 μ(1449 cm^{-1}) sowie eine Schulter bei 7,05 μ(1418 cm^{-1}). Die von Rao[25] angeführte Schwingung des Pyrimidinringes bei 6,22 μ (1610 cm^{-1}) ist vermutlich von der δ NH_2 Schwingung überlagert (vgl. Abb.8).

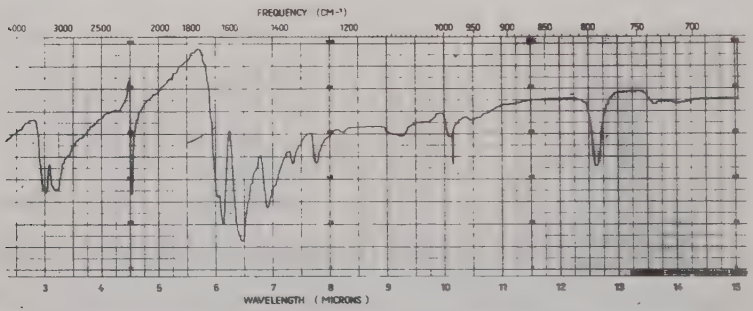


Abb.8: IR-Spektrum (in KBr) von 2,4-Diamino-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril (18a)

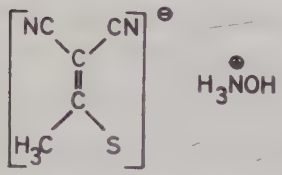
Um einige der vorstehend beschriebenen heterocyclischen Synthesen abzukürzen, wurde versucht, die Alkalisalze 3 direkt mit Hydroxylaminhydrochlorid oder Benzamidinhydrochlorid umzusetzen.

Aus äquimolaren Mengen einer wäßrigen Lösung des Alkalisalzes 3a und Hydroxylaminhydrochlorid, sowie 3a und Benzamidinhydrochlorid, fallen beim Erwärmen

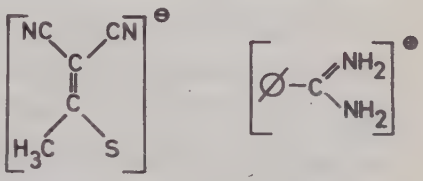
---

25) C.N.R.Rao: Chemical Applications of Infrared Spectroscopy. Academic Press, New York, London (1963) S.325
Als typische Valenzschwingungen des Pyrimidinringes gibt Rao die Bereiche um 1610 cm^{-1}(6,22 μ), 1569 cm^{-1}(6,37 μ) und 1400 cm^{-1} (7,14 μ) an.

kristalline Produkte aus. Wie Elementaranalysen und IR-Spektren zeigen, handelt es sich hierbei um Salze der Struktur 19 und 20.

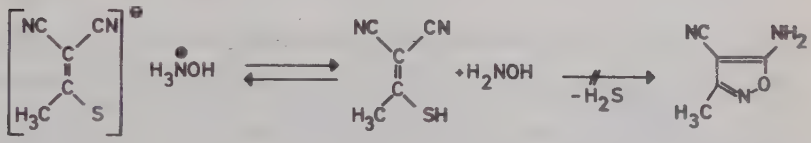


19



20

Auch durch mehrstündiges Kochen unter Rückfluß wurden diese Salze unverändert wieder isoliert. Ein Ringschluß, der durch Protonenübertragung eingeleitet werden sollte, findet nicht statt.



17

d.Thiophene:

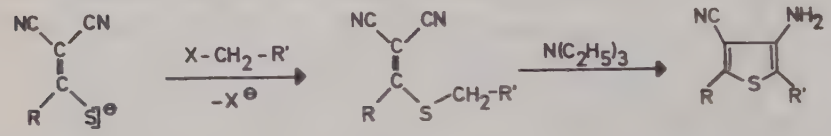
Die bisher diskutierten heterocyclischen Verbindungen lassen sich prinzipiell auch aus den entsprechenden Enoläthern darstellen, soweit letztere durch Kondensation der aktiven Methylenverbindungen mit Orthoestern und Essigsäureanhydrid oder auf einem anderen Wege zugänglich sind.

Für die Synthese der nachfolgend beschriebenen schwefelhaltigen Heterocyclen sind jedoch Alkalisalze der Struktur 3 und 8 Voraussetzung. Bereits Gompper und Mitarbeiter[26]

---

26) R.Gompper, E.Kutter und W.Töpfl, Liebigs Ann.Chem.659, 90 (1962)

erhielten einige Thiophene, indem sie die aus Alkalisalzen CH-acider Verbindungen und CS_2 erhaltenen Kondensationsprodukte mit Halogenessigsäurederivaten alkylierten und unter Zusatz von Natriumalkoholat, Natronlauge oder Ammoniak cyclisierten. Auch die von uns hergestellten Alkalisalze 3 und 8 lassen sich in einer Art Dieckmann-Kondensation, die schon häufiger zum Aufbau des Thiophenringsystems herangezogen wurde[26a], leicht in Thiophene überführen (vgl. Tabelle VII).



3 21 22

R	R'	Ausgangs-material	Ausb. in %	IR-Spektren (KBr) in μ νNH_2	δNH_2	$\nu C{\equiv}N$	$\nu C{=}O$	Andere starke Banden
CH_3	$COOC_2H_5$	$Cl-CH_2-COOC_2H_5$	80	2,94; 3,02	6,17	4,51	5,95	6,45;7,67; 8,17;8,88; 13,05
CH_3	COC_6H_5	$Cl-CH_2-COC_6H_5$	70	2,92; 3,01	6,22	4,48	6,22	6,53;6,82; 7,46;8,12; 13,55;14,24
CH_3	CN	$Cl-CH_2-CN$	66	2,98; 3,10	6,01	4,08; 4,52	-	6,42;6,90; 8,39;11,61
C_6H_5	$COCH_3$	$Br-CH_2-COCH_3$	71	3,02; 3,11	6,18	4,55	6,18	6,59;7,58; 13,19;14,14

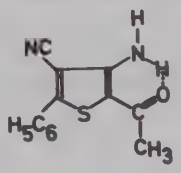
elle VII: Thiophene 22 aus Alkalisalzen der Struktur 3

Als Beispiel wählten wir das Alkalisalz 3a, das von Chloressigsäureäthylester vermutlich zu 2-Methyl-2-äthoxycarbonylmethylenmercapto-1-cyan-acrylnitril (21) alkyliert

26a) Vgl.z.B.S.Gronowitz in "Advances in Heterocyclic Chemistry",Herausg.:A.R.Katritzky,Vol.1,S.30,Academic Press,New York (1963);E.H.Rodd,Chemistry of Carbon Compounds,Vo.IV A,S.204,Elsevier Publishing Company Amsterdam (1957)

wird. 21 wurde als Zwischenprodukt nicht weiter charakterisiert, sondern durch halbstündiges Erwärmen unter Zusatz von Triäthylamin als basischem Katalysator in das substituierte Thiophen 22a übergeführt. Voraussetzung für den erfolgreichen Ringschluß ist ein elektronenanziehender Substituent R', denn nur eine CH-acide Methylengruppe in 21 vermag unter Basenkatalyse ein Thiophen zu bilden. Auf demselben Wege wurden die in Tabelle VII angeführten, bisher unbekannten Thiophene synthetisiert. 22d entsteht aus dem Alkalisalz 3b und Bromaceton ohne jeden Basenzusatz.

Die Thiophen-Struktur wird durch den Nachweis einer primären Aminogruppe im IR-Spektrum sowie das Vorhandensein von Nitril- und Carbonylfrequenzen gestützt (vgl. Tabelle VII). Typische Banden im Aromatenbereich sind besonders für 22a und 22c charakteristisch. Auffallend ist bei 22b und 22d die starke Verschiebung der Carbonylbande nach längeren Wellen (vgl. Abb.9). Ihre Valenzschwingung fällt daher mit der Deformationsschwingung der NH_2-Gruppe zusammen.



22d

Dies ist vermutlich auf die coplanare Anordnung von Amino- und Carbonylgruppe zurückzuführen, die starke intramolekulare Wasserstoffbrücken begünstigt und dadurch die Bindungsordnung der Carbonylgruppe verringert.

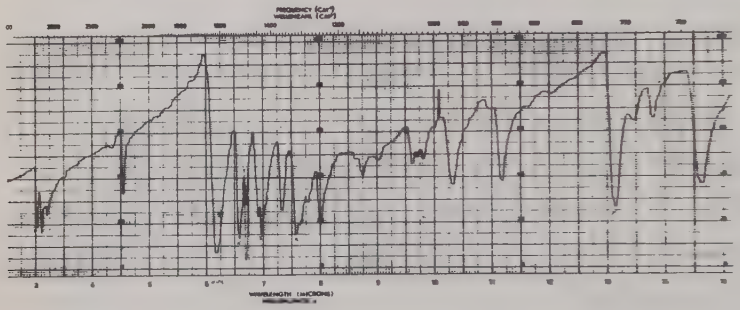


Abb. 9: IR-Spektrum (in KBr) von 3-Amino-5-phenyl-2-acetyl-4-thiophencarbonitril (22d)

e. Isothiazole:

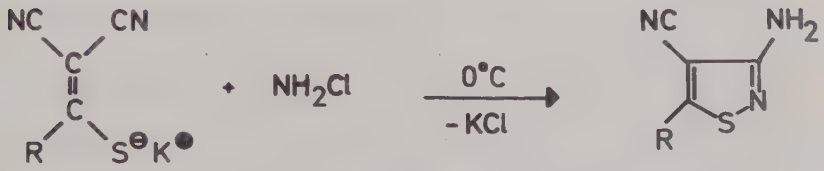
Die Alkalisalze 3 erwiesen sich als besonders geeignete Ausgangsprodukte für die Darstellung von Isothiazolen. Im Gegensatz zu anderen 5-Ring-Heterocyclen mit zwei Heteroatomen wie z.B. Pyrazole, Imidazole, Oxazole, Isoxazole und Thiazole sind Isothiazole erst seit einigen Jahren bekannt. Der erste Vertreter wurde 1956 von Adams und Slack[27] beschrieben. Seither hat man mehrere hundert Isothiazole nach 7 verschiedenen Synthese-Methoden hergestellt.[28]

---

27) A.Adams und R.Slack, Chem.& Ind. (London), 1232 (1956)

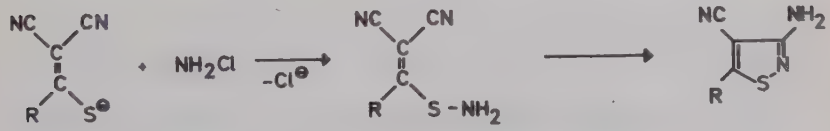
28) Vgl. Sammelreferat: R.Slack und K.R.H.Wooldridge in "Advances in Heterocyclic Chemistry", Herausg.: A.R. Katritzky, Bd.4,S.107 ff, Academic Press Inc. New York (1965)

Die von uns gefundene neue Isothiazolsynthese stellt eine wertvolle Ergänzung der bisher bekannten Wege dar.[6] Versetzt man eine wäßrige Lösung der Alkalisalze 3 mit überschüssiger Chloraminlösung bei 0°C, so fallen die Isothiazole 23 innerhalb einiger Minuten in hohen Ausbeuten kristallin aus. Lediglich 3f konnte auf diesem Wege nicht in ein Isothiazol übergeführt werden.



3 23

Der Reaktionsablauf dieser neuen Isothiazolsynthese ist noch weitgehend ungeklärt. Wir gingen von der Annahme aus, daß durch nucleophilen Angriff des Mercaptidions am Chloraminstickstoff das Sulfenamid 24 als Zwischenprodukt entstehen und durch Addition der Amino- an eine der Nitrilgruppen den Isothiazolring schließen sollte.



3 24 23

Nr.	R	Ausbeute in %	IR-Spektren (KBr) in μ				
			νNH_2	δNH_2	$\nu C\equiv N$	Ringvalenzschwingung	Andere starke Banden
23a	CH_3	86	2,95;3,15	6,07	4,46	6,40;6,70;7,02	11,69; 13,75
23b	OC_2H_5	77	2,95;3,12	6,04	4,45	6,36;6,88;7,15	7,65; 9,75; 11,68; 13,80
23c	SCH_3	72	2,94;3,13	6,06	4,48	6,50;6,83;7,18	12,07; 13,96
23d	$C_6H_5-CH_2$	93	2,96;3,13	6,05	4,46	6,37;6,90;7,16	7,65; 9,76; 11,69; 13,80
23e	C_6H_5	80	2,94;3,09; 3,17	6,18	4,53	6,46;6,83;7,09	11,12;11,88;13,16;13,81
23f	i C_3H_7	84	2,99;3,06; 3,15	6,11	4,51	6,45;6,78;7,05	9,90; 11,88; 13,69
23g	n C_3H_7	87	3,02;3,08; 3,18	6,10	4,52	6,45;6,78;7,08	8,95;11,45;11,86;13,48

Tabelle VIII : in 5-Stellung substituierte 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile (23)

Analoge Reaktionen sind verschiedentlich in der Literatur beschrieben worden. So bildet Chloramin mit 2-Mercaptobenzthiazol in alkalischer Lösung 2-Sulfenamido-benzthiazol[29], mit 2-Mercapto-pyridin 2-Sulfenamido-pyridin[30] und mit N,N-Dialkyl-dithiocarbaminaten die entsprechende Thiocarbamoyl-sulfenamide[31]. Diesen Überlegungen einer nucleophilen Substitution am Chloramin widersprechen verschiedene Beobachtungen bei der experimentellen Durchführung der Isothiazolsynthese.

Die Chloramin-Lösung stellten wir aus Natriumhypochlorit und Ammoniak[32] bei 0°C her. Dabei zeigte sich, daß nur dann hohe Isothiazolausbeuten resultierten, wenn die Natriumhypochlorit-Lösung im Sonnenlicht zubereitet wurde. Bei trübem Winterwetter ist daher eine kurze UV-Bestrahlung von ca. 10 Min. vor Zugabe des Ammoniaks erforderlich. Die Bestrahlung hat jedoch auf die Menge des gebildeten Chloramins keinen Einfluß. Schüttelt man nämlich eine Probe der belichteten und nicht belichteten Chloraminlösung mit Äther aus und titriert das in Äther gelöste NH_2Cl nach Zusatz von Kaliumjodid mit 0,1N-Natriumthiosulfatlösung, so findet man in beiden Fällen praktisch gleiche Mengen an NH_2Cl. Andererseits bildete sich beim Rühren ätherischer Chloraminlösungen mit wäßrigen Lösungen der Alkalisalze 2 kein Isothiazol. Die Reaktionsmischung

---

29) R.S.Hanslick, Amer.Pat. 2261024, C.A. 36, 930 (1942)
30) Th.J.Hurley und M.A.Robinson, J.med.Chemistry 8,888 (1965)
31) U.S.Rubber Co., Engl.Pat. 538112, C.A. 36, 1806 (1942)
32) G.Brauer: Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, S.429, Ferdinand Enke Verlag,Stuttgart (1960)

färbte sich lediglich innerhalb einiger Minuten braunschwarz.

Diese Beobachtungen lassen es zweifelhaft erscheinen, ob das in dem wässrigen System Hypochlorit-Ammoniak vorliegende NH_2Cl überhaupt für den Ringschluß verantwortlich ist. Sonst hätten beim Schütteln der in Wasser gelösten Alkalisalze 3 mit ätherischer Chloraminlösung ebenfalls Isothiazole gebildet werden müssen. Zum anderen erklärt die Annahme eines nucleophilen Angriffs des Schwefels am Chloramin nicht die als notwendig erwiesene UV-Katalyse. Eine weitere Möglichkeit des Reaktionsablaufs besteht z.B. darin, daß primär der Schwefel ins Sulfenylhalogenid übergeführt wird und dieses anschließend mit Ammoniak zum Isothiazol 23 cyclisiert.

Ähnliche Schwierigkeiten der Interpretation bietet die seit Beginn dieses Jahrhunderts bekannte Raschigsche Hydrazinsynthese, die durch Umsetzung von Chloramin mit Ammoniak Hydrazin liefert. Sie läßt sich daher mit der oben diskutierten ersten Stufe unseres Isothiazol-Ringschlußes vergleichen.

Eine Durchsicht der Literatur ergab, daß der Reaktionsmechanismus dieser industriell genutzten Hydrazinsynthese auch heute nach einem halben Jahrhundert intensiver Entwicklung der Chloramin-Chemie noch weitgehend ungeklärt ist. So neigen Jander und Fischer[33] zu der Ansicht,

---

33) J.Fischer und J.Jander, Z.Anorg.u.allg.Chem. 313, 14 (1961) und 314, 37 (1961)

daß das durch Zerfall von NH_2Cl entstandene Stickstoffmonohydrid (NH) mit Ammoniak Hydrazin bildet. Yagil und Anbar[34] untersuchten kürzlich die Kinetik der Hydrazinbildung aus Chloramin und Ammoniak und kamen zu dem Ergebnis, daß ein nucleophiler Angriff des Ammoniaks am NH_2Cl oder am Chloramidanion erfolgen soll.

Anstelle des Chloramins reagiert auch Hydroxylamin-O-sulfonsäure in wäßriger $NaHCO_3$-Lösung mit 3 zu den 3-Amino-4-Isothiazolcarbonitrilen 23. Die auf diesem Wege erhaltenen Rohprodukte sind in der Regel stark verunreinigt. Dennoch lassen sich z.B. 23a und 23c durch Umkristallisation leicht rein gewinnen. 23b und 23d fallen aber nur in geringer Ausbeute und stark verfärbt als Bestandteile eines komplexen Gemisches an. Anfänglich vermuteten wir daher in diesen beiden Fällen einen andersartigen Reaktionsablauf[6]. Die Änderung der pH-Bedingungen durch Arbeiten in verschiedenen Pufferlösungen führte nicht zu reineren Reaktionsprodukten. Im alkalischen Boratpuffer (pH 10,0) sank die Ausbeute geringfügig ab; im schwach sauren Kaliumbiphthalatpuffer (pH 4,2 und 5,8) konnte nur noch sehr wenig Isothiazol isoliert werden. Daher dürfte die Umsetzung von 3 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure zu Isothiazolen in den meisten Fällen nur theoretisches Interesse haben.

Die Isothiazolstruktur der Reaktionsprodukte 23 wird durch ihre Elementaranalysen und spektroskopischen Daten

---

34) G.Yagil u. M.Anbar, J.Amer.chem.Soc. 84,1797 (1962)

gestützt: es läßt sich stets eine primäre Aminogruppe [νNH_2 (KBr) 2 oder 3 Banden von 2,94 μ (3400 cm^{-1}) bis 3,17 μ(3170 cm^{-1}), δNH_2 1 Bande von 6,04 μ (1655 cm^{-1}) bis 6,18 μ (1618 cm^{-1})] sowie eine konjugierte Nitrilgruppe [$\nu C{\equiv}N$: 4,45 μ (2245 cm^{-1}) bis 4,53 μ (2210 cm^{-1})] nachweisen (vgl. Abb.10)

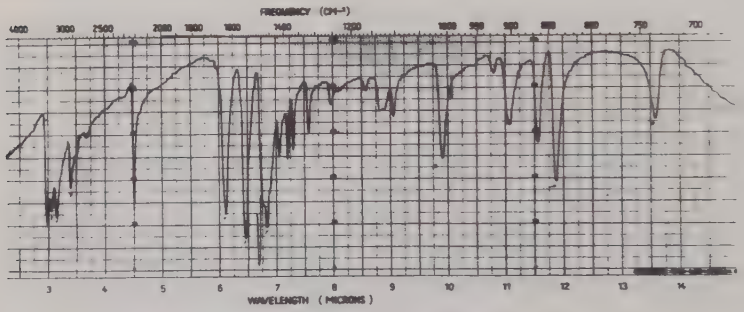


Abb. 10: IR-Spektrum (in KBr) von 3-Amino-5-isopropyl-4-isothiazolcarbonitril (23f)

Entsprechend der Angaben von Slack und Woodridge[28] fanden wir die erste starke Ringvalenzschwingung bei 6,36 μ (1573 cm^{-1}) bis 6,50 μ (1538 cm^{-1}), außerdem war stets eine schwächere Bande bei 7,02 μ (1425 cm^{-1}) bis 7,18 μ (1393 cm^{-1}) vorhanden. Eine weitere starke Absorption bei 6,74 μ (1485 cm^{-1}) bis 6,90 μ (1448 cm^{-1}) geht voraussichtlich auch auf eine Valenzschwingung des Ringes zurück.

Das langwellige UV-Absorptionsmaximum der Isothiazole 23 zeigt im Vergleich zum unsubstituierten Isothiazol (λmax = 244 nm, ε = 5210)[28] eine auffallend starke batho-

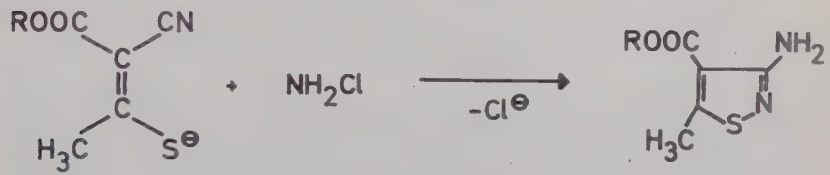
chrome Verschiebung (Äthanol als Lösungsmittel):

23a: λmax = 300 nm, ε = 5420; 23c: λmax = 307 nm, ε = 5220[35]

23b: λmax = 305 nm, ε = 3850; 23d: λmax = 300 nm, ε = 5280

Diese Verschiebung wird vermutlich zu einem großen Teil durch die 3-Aminogruppe hervorgerufen. Da 3-Amino-isothiazole bis heute nahezu unbekannt waren,[36] fehlt entsprechendes Vergleichsmaterial. Nach den ausführlichen UV-Untersuchungen von Slack und Mitarbeiter[37] beträgt die durchschnittliche bathochrome Verschiebung einer 4-NH_2-Gruppe 39 nm, einer 5-NH_2-Gruppe 14 nm und einer 4-CN-Gruppe 11 nm.

Weniger erfolgreich waren Versuche, die Alkalisalze 8 mit wäßriger Chloraminlösung in Isothiazole überzuführen. 8a bildet mit NH_2Cl das 3-Amino-4-äthoxycarbonyl-5-methyl-isothiazol (25) in 23% Ausbeute.



8a 25

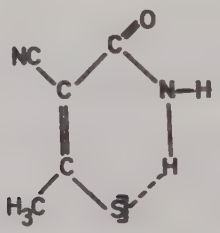
35) Bei dieser Wellenlänge erscheint lediglich eine Schulter. Die Hauptabsorptionsbande (λmax=280 nm; ε=12900) geht vermutlich auf einen Elektronenübergang der Methylmercaptogruppe zurück; vgl. R.C.Passerini in "Organic Sulfur Compounds", Herausg.: N.Kharasch, Bd.1, S.63, Pergamon Press, Oxford (1961)

36) 3-Amino-5-phenylisothiazol wurde kürzlich von J.Goerdler und W.Mittler, Chem.Ber. 96, 944 (1963), 3-Aminoisothiazol von A.Holland, R.Slack, T.F.Warren u. D.Buttimore, J.chem. Soc.(London) 1965, 7277 dargestellt.

37) R.Slack und Mitarbeiter: J.chem.Soc.(London) 1963) 2032; 1964, 446; 1964, 3114.

Berücksichtigt man die Möglichkeit geometrischer Isomerer für 8a, so sollte aus statistischen Gründen die maximale Ausbeute an 25 50% betragen.

Völlig negativ verlief die Umsetzung von 8b und 8c mit NH_2Cl. Dieses Ergebnis steht für 8c im Einklang mit Beobachtungen während der Methylierung, die lediglich eines der beiden möglichen Isomeren, vermutlich 10c~~c~~, lieferte. Wir führten dies auf das Vorliegen des Salzes in einer durch intramolekularen Wasserstoffbrückenbildung stabilisierten Struktur 8c~~c~~ zurück.



8c ~~d~~

Ein solches Salz mit trans-ständiger Cyano- und Mercapto-gruppe sollte kein Amino-isothiazol bilden können. Einen möglichen Grund für das Ausbleiben der Reaktion bei 8b haben wir bislang nicht gefunden.

7. Isothiazolo[3,4-d]pyrimidine

Alle bisher diskutierten Heterocyclen (Pyrimidine, Pyrazole, Thiophene, Isothiazole) enthalten in o-Stellung zur primären Aminogruppe eine Nitril- oder eine Carbonestergruppe. Eine derartige Strukturanordnung ist für den Aufbau eines ankondensierten Pyrimidinringes besonders geeignet.

Derartige kondensierte Pyrazolo-pyrimidine[18c], Isoxazolopyrimidine[19b], Pyrrolo-pyrimidine[38] und Thiophenopyrimidine[39] wurden in den letzten Jahren sehr intensiv bearbeitet. Völlig unbekannt waren bisher die Isothiazolo-[3,4-d]pyrimidine[40], die ausgehend von den beschriebenen 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrilen 23 auf dem von Taylor und Hartke[24] gefundenen Weg leicht zugänglich sein sollten.

Als Beispiel für eine solche Synthese wurde 23a durch Erhitzen mit Orthoameisensäureäthylester und Acetanhydrid in 3-[Äthoxymethylen]amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril (26) übergeführt [$\nu_{C\equiv N}$ 4,47 μ (2240 cm^{-1}), $\nu_{C=N}$ 6,12 μ (1645 cm^{-1})]. Die Äthoxymethylenaminogruppe in 26 ist ein substituierter Formimidoester und daher sehr leicht nucleophil angreifbar. So erhält man bereits bei Raumtemperatur mit überschüssigem alkoholischem Ammoniak in hoher Ausbeute

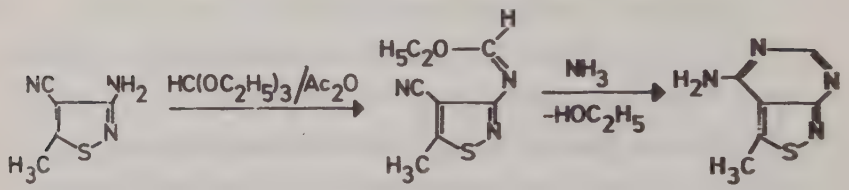
---

38) E.C.Taylor und R.W.Henders, J.Amer.chem.Soc. 87, 1995 (1965)

39) Dr.Karl Thomae (Erf.E.Woitan und G.Ohnacker), Belg.Pat. 649347 und 649348; C.A. 64, 8203 und 8204 (1966).

40) Einige Isothiazolo[4,5-d]pyrimidine und Isothiazolo-[4,3-d]pyrimidine vgl.l.c.36) sowie Isothiazolo[5,4-d]-pyrimidine [J.Goerdeler und H.Horn, Chem.Ber. 96, 1551 (1963) J.Goerdeler und U.Keuser, Chem.Ber. 97, 3106 (1964)] wurden kürzlich beschrieben.

das 6-Amino-7-methylisothiazolo [3,4-d] pyrimidin (27).



23a 26 27

Die Struktur von 27 stützt sich auf das IR-Spektrum, das keine Nitrilgruppe, stattdessen jedoch eine primäre Aminogruppe zeigt (vgl. Abb. 11).

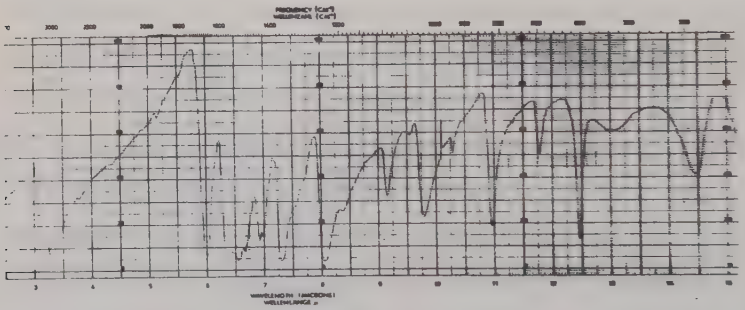
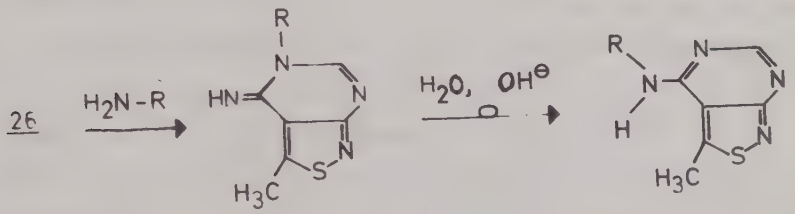


Abb. 11: IR-Spektrum (in KBr) von 6-Amino-7-methylisothiazolo [3,4-d] pyrimidin (27).

Methylamin oder Hydrazin reagieren mit 26 zunächst zu den 6(5H)-Imino-isothiazolo [3,4-d] pyrimidinen 28, die sich durch kurzes Kochen in Wasser oder 0,1N-Natronlauge zu den voll aromatischen Isomeren 29 umlagern lassen. 28a kann nur isoliert werden, wenn man den Reaktionsansatz nach etwa 2 Std. aufarbeitet. Das so erhaltene Rohprodukt zeigt im IR-Spektrum noch eine schwache Nitrilbande bei 4,55 µ

(2195 cm^{-1}), die entweder auf Verunreinigung durch Ausgangsmaterial 26 oder wahrscheinlicher auf noch nicht cyclisiertes 3-[Methylaminomethylen]amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril hindeutet. Bei längerem Stehenlassen bilden sich schwer zu trennende Gemische von 28a und 29a. Bei der Umsetzung von 26 mit Hydrazin wird die Isolierung des nicht umgelagerten Isomeren 28b durch dessen Schwerlöslichkeit begünstigt.



28 29

a: R = CH_3
b: R = NH_2

Analoge Reaktionsfolgen wurden z.B. bei Pyrazolo [3,4-d] -pyrimidinen[41], Purinen[41], Isoxazolo[5,4-d]pyrimidinen[19b] und Pyrrolo [2,3-d] pyrimidinen[38] beobachtet. Nach dem von Taylor und Loeffler[41] hierfür vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus erfolgt primär Ringöffnung durch Angriff eines Hydroxid- oder Alkoxid-Ions (oder eines anderen stark nucleophilen Teilchens) am C_4-Atom und anschließend erneute

---

41) E.C.Taylor u. P.K.Loeffler, J.Amer.chem.Soc.82, 3147 (1960)

Cyclisierung unter Bildung des thermodynamisch stabileren, voll aromatischen Isomeren. Das Ergebnis dieser Reaktion ist die scheinbare Wanderung des Substituenten R vom heterocyclischen Ringstickstoff an die exocyclische Iminogruppe. Derartige als Dimroth-Umlagerung[42] bekannte Reaktionen sind in neuerer Zeit vor allem von Brown und Mitarb.[43] am Beispiel des Pyrimidinringes untersucht worden.

Der hier beschriebene Übergang des Ringsystems 28 in das von 29 geht besonders deutlich aus einem Vergleich der UV-Spektren hervor (vgl. Abb. 12). Der Kurvenverlauf des

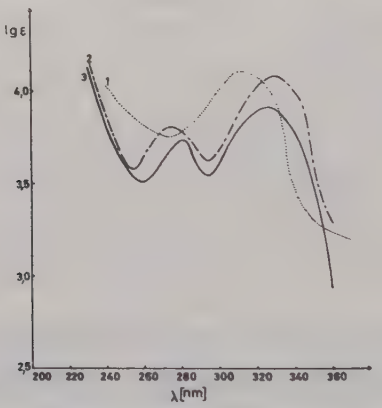


Abb. 12: UV-Spektren (in Äthanol) von:

1. 6-Amino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (27)
2. 6-(5H)Imino-5,7-dimethylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (28a)
3. 6-Methylamino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (29a)

---

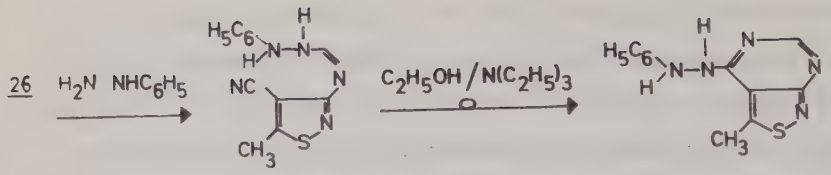
42) O.Dimroth, Liebigs Ann.Chem. 364, 183 (1909)
43) D.J.Brown und J.S.Harper, J.chem.Soc.(London) 1963, 1276
D.J.Brown und M.N.Paddon-Row, J.chem.Soc.(London) 1967 903 und hier zitierte frühere Arbeiten.

Spektrums von 28a ähnelt dem des Ausgangsisothiazols 23a, wenn man von einer schwach bathochromen Verschiebung (~10 nm) des Maximums und seiner stärkeren Extinktion absieht. 29a zeigt hingegen ein neues Maximum bei 275 nm, außerdem ist die langwelligste Absorptionsbande um 20 nm zum sichtbaren Bereich verschoben. Wie zu erwarten, ist das Spektrum von 29a mit dem von 27 nahezu deckungsgleich. Hieraus geht eindeutig hervor, daß 29a dasselbe aromatische Ringsystem enthält wie 27.

Die Struktur der Isomeren 28b und 29b wurde in Analogie zu 28a und 29a festgelegt. UV-Spektren konnten wegen der Schwerlöslichkeit beider Substanzen in den für die UV-Spektroskopie gebräuchlichen Lösungsmittel nicht aufgenommen werden.

Bei der Umsetzung von 26 mit Phenylhydrazin erhält man zunächst das noch offenkettige 3-[Phenylhydrazinomethylen]-amino-5-methylisothiazolcarbonitril (30), wie der IR-spektroskopische Nachweis einer Nitrilgruppe bei 4,55 μ (2195 cm^{-1}) beweist.

Wird 30 zur Cyclisierung in Äthanol unter Zusatz von Triäthylamin erhitzt, so tritt gleichzeitig Umlagerung zum 6-Phenylhydrazino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin 31 ein. Die bereits erfolgte Umlagerung wird dadurch bestätigt, daß sich das erhaltene Reaktionsprodukt auch durch einstündiges Kochen in 0,1N-Natronlauge nicht mehr verändert.



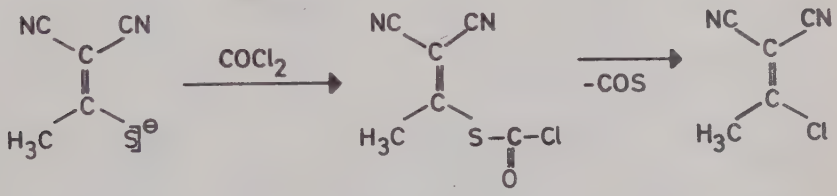
30 31

8. Versuche zur Chlorierung des Alkalisalzes von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (3a) und seines Methylthioäthers (6a)

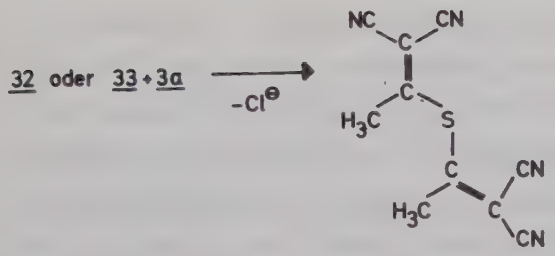
Die Umsetzungen des 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitrils (6a)mit nucleophilen Partnern sollten noch leichter ablaufen, wenn es möglich wäre, die Methylmercaptogruppe gegen Chlor auszutauschen.

Wir hofften, durch direkte Chlorierung des Alkalisalzes von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (3a) mit Chlor zum gesuchten 2-Chlor-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (33) zu kommen. Hierbei wurde in verschiedenen Lösungsmitteln und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert. Setzten wir Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid als Chlorierungsmittel ein, so erfolgt zwar eine Reaktion, doch entstand kein einheitliches Produkt.

Bei der Reaktion von 3a mit Phosgen bildete sich in guter Ausbeute eine kristalline Substanz, die als Bis-1-methyl-2,2-dicyanoäthylensulfid (34) identifiziert werden konnte. Charakteristisch im IR-Spektrum ist die $\nu_{C\equiv N}$-Bande bei 4,43 μ (2260 cm^{-1}) und die $\nu_{C=C}$-Bande bei 6,46 μ (1548 cm^{-1}). Entweder reagiert das primär entstandene 32 oder das durch Abspaltung von Kohlenoxysulfid daraus gebildete 33[44] mit einer weiteren Molekel 3a durch nucleophile Substitution zu 34.



3a 32 33

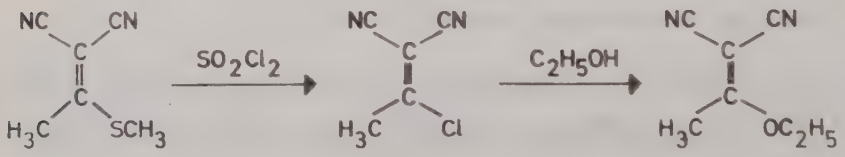


34

44) K.Friedrich, Angew.Chem. 79, 980 (1967).
33 wurde vor einigen Wochen durch Chlorierung von Acetyl-malonitril mit PCl_5 erhalten.

Auf dem zuletzt genannten Weg konnte 34 später synthetisiert werden. Diese Darstellung ist gleichzeitig ein Beweis für seine Struktur.

33 ließ sich schließlich in guter Ausbeute durch Umsetzung von 6a mit Sulfurylchlorid bei Raumtemperatur erhalten. Das IR-Spektrum zeigt die charakteristische νC≡N-Bande bei 4,41 μ (2270 cm^{-1}) und die νC=C-Bande bei 6,24 μ (1602 cm^{-1}).



6a 33 35

Zum Strukturbeweis wurde 33 durch Lösen in abs. Athanol in das schon bekannte Methyläthoxymethylenmalonitril (35)[45] übergeführt.

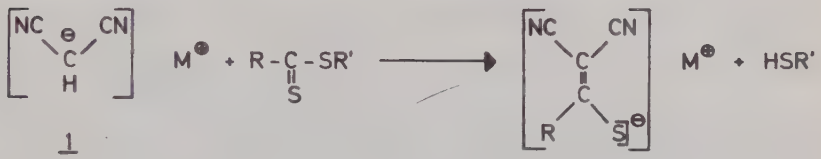
Versuche, 33 mit anderen für nachfolgende Ringschlüsse geeigneten Alkoholen z.B. Acetol oder Glykolnitril umzusetzen, hatten keinen Erfolg. Bei einfachem Mischen in einem organischen Lösungsmittel trat keine Reaktion ein. Andererseits führte schon der Zusatz schwacher Basen zu verharzten Produkten.[46]

---

45) W.Hüber und H.A.Hölscher, Ber.dtsch.chem.Ges.,71,99(1938)
46) Mit NaN_3 bildet 33 leicht zerfallendes 2-Azido-2-methyl-1-cyan-acrylnitril, vgl. l.c. 44).

9. Kondensation von Dithioessigsäureäthylester mit Malonsäurederivaten im Molverhältnis 1:2

Wie bereits angedeutet wurde, gingen wir zu Beginn unserer Untersuchungen von der Annahme aus, daß zur Kondensation von 1 Mol Dithioester 2 Mol des Alkalisalzes von Malonitril notwendig seien. Das zweite Mol des eingesetzten Alkalisalzes sollte nämlich durch das abgespaltene Mercaptan neutralisiert werden.

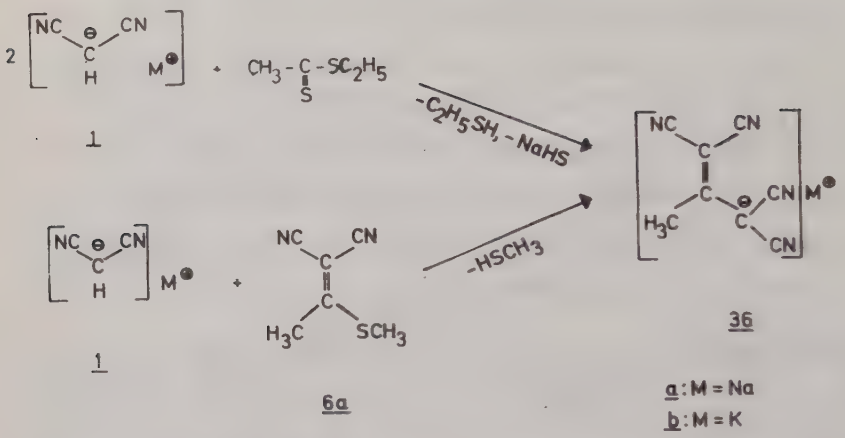


1

3

Setzt man 2 Mol Malonitril-Natrium mit 1 Mol Dithioessigsäureäthylester um, so beginnt nach einigen Minuten unter Abspaltung von Äthylmercaptan die Kristallisation eines gelblichweißen Natriumsalzes, das mit dem Natriumsalz von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (3a) nicht identisch ist. Die analytischen Daten zeigen, daß es durch Kondensation von 1 Mol Dithioessigsäureäthylester mit 2 Mol 1 entstanden sein muß. Es enthält keinen Schwefel und sollte demnach das Natriumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-

1-propan (36) sein.



Die Struktur von 36 konnte auf chemischem Wege durch Umsetzung von 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a) mit Malonitril-Natrium (1) bewiesen werden. Ebenso entsteht 36 bei der Reaktion des Alkalisalzes 3a mit einem weiteren Mol Malonitril-Natrium (1).

Laut Elementaranalyse kristallisiert 36a mit 1 Mol Kristallwasser. Hierauf deuten auch Banden im IR-Spektrum von 36a bei 2,91 µ (3435 cm^{-1}) und 6,05 µ (1653 cm^{-1}) hin (vgl. Abb.13). Charakteristisch ist ferner eine konjugierte Nitrilbande bei 4,55 µ (2195 cm^{-1}) sowie eine konjugierte C=C-Bande bei 6,55 µ (1527 cm^{-1}). Selbst durch Umkristallisation aus aprotischen Lösungsmitteln wie Aceton oder Acetonitril ließ sich das Kristallwasser nicht entfernen. Es ist bereits im nicht umkristallisierten Rohprodukt enthalten. Auch das in wasserfreiem Tetrahydro-

furan aus 6a und Malonitril-Natrium (1) gewonnene 36a weist schon als Rohprodukt entsprechende Wasserbanden im IR-Spektrum auf.

Entgegen unserer Erwartung ließ sich das Kristallwasser durch Umkristallisation aus D_2O nicht austauschen. Ein derartiger Austausch wäre an einer starken Verschiebung der Banden bei 2,91 μ (3435 cm^{-1}) und 6,05 μ (1653 cm^{-1}) ($\nu H_2O \rightarrow \nu D_2O$, $\delta H_2O \rightarrow \delta D_2O$) zu erkennen gewesen.

Auf Grund dieser Beobachtungen konnte man vermuten, daß das Wasser chemisch gebunden sei und z.B. eine der Nitrilgruppen als Carboxamidgruppe vorläge.

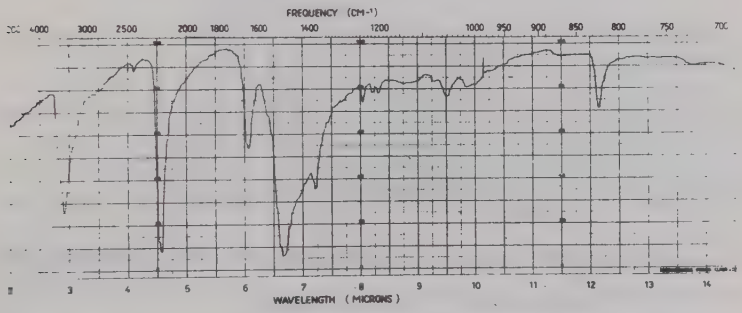


Abb. 13: IR-Spektrum (in KBr) des Natriumsalzes von 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propen (36a)

Um diese Frage zu klären, stellten wir aus 1 Mol Dithioessigsäureäthylester und 2 Mol Kalium-Malonitril (1) das Kaliumsalz 36b her. Wie aus der Elementaranalyse hervorgeht, kristallisiert 36b wasserfrei. Selbst nach dem Umkristallisieren aus Wasser zeigt das IR-Spektrum (vgl. Abb. 14) keine Wasserbanden. Die UV-Spektren von 36a und 36b in Äthanol sind praktisch deckungsgleich.(vgl.Abb.16)

Hieraus muß man folgern, daß beide Anionen dasselbe π-Elektronensystem haben. Der in der Elementaranalyse von 36a gefundene Mehrgehalt von 2 Wasserstoff und 1 Sauerstoff kann daher nur auf 1 Molekel Wasser zurückzuführen sein, obwohl sich dieses nicht gegen D_2O austauschen läßt. Vermutlich setzen sich die aus D_2O ausgefallenen Kristalle sehr schnell mit dem atmosphärischen Wasserdampf ins Gleichgewicht, so daß im IR-Spektrum kein Austausch zu beobachten ist.

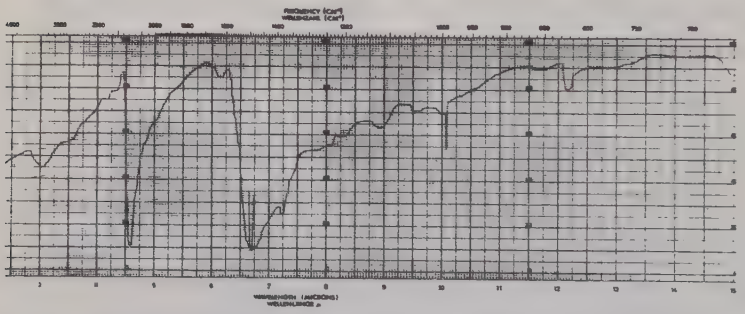
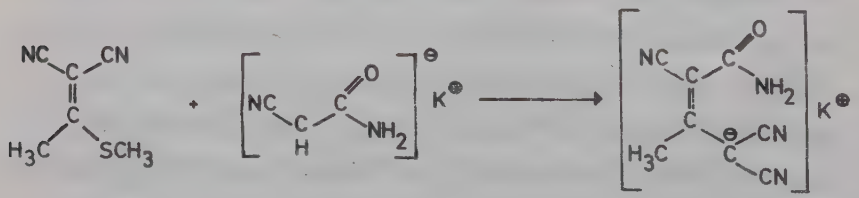


Abb. 14: IR-Spektrum (in KBr) des Kaliumsalzes von 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propen (36b)

Als weitere Stütze dieser Schlußfolgerung stellten wir 37 durch Umsetzung von 6a mit dem Kaliumsalz von Cyanacetamid her.



6a 7c 37

37 enthält im Vergleich zu 36a ein Mol Wasser in der Carboxamidgruppe chemisch gebunden. Sein IR-Spektrum ist deutlich von dem der Verbindung 36a verschieden und zeigt u.a. eine primäre Aminogruppe: ν_{NH_2} 2,94 μ (3400 cm^{-1}) und 3,14 μ (3180 cm^{-1}); δ_{NH_2} 6,09 μ (1642 cm^{-1}).

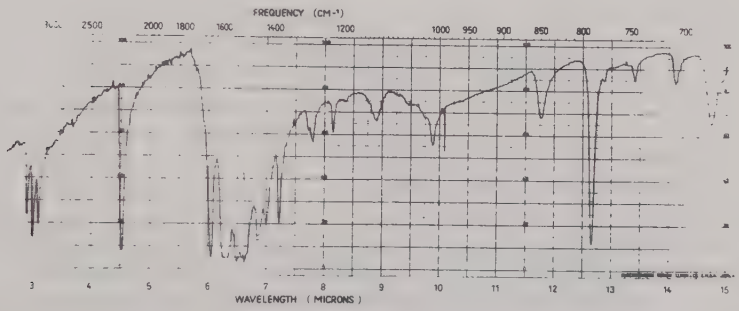


Abb. 15: IR-Spektrum (in KBr) des Kaliumsalzes von 2-Methyl-1,1,3-tricyan-3-carbamoyl-1-propen (37).

Auch das UV-Spektrum von 37 unterscheidet sich wesentlich von dem der Alkalisalze 36. Die langwelligste Absorptionsbande dürfte in allen drei Fällen dem $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergang des konjugierten Elektronensystems entsprechen. Die zusätzliche Bande im Spektrum von 37 bei 272 nm geht vermutlich auf einen Übergang der Carboxamidgruppe zurück.

36a,36b und 37 sind Alkalisalze sehr starker Säuren. Sämtliche Versuche, sie an stark sauren Ionen-Austauschern zu zerlegen, schlugen fehl. Es ließen sich immer nur die Alkalisalze unverändert eluieren. Wurde zur Synthese weiterer Beispiele ein Mol Dithiobenzoesäuremethylester,

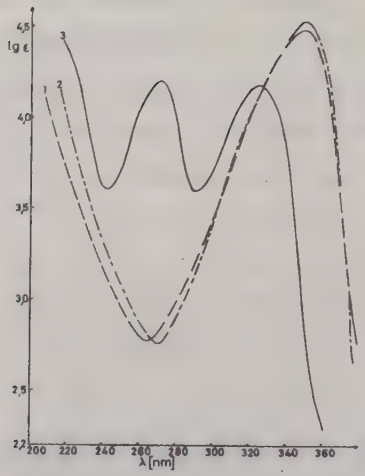


Abb. 16: UV-Spektren von:

1. Natriumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens (36a) (in Äthanol)
2. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens (36b)(in Äthanol)
3. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3-tricyan-3-carbamoyl-1-propens (37) (in Wasser)[47)]

Trithiokohlensäuremethylester oder Dithioxynthogensäureäthylester mit 2 Mol Malonitril-Natrium (1) umgesetzt, so erhielten wir, zumindest bei Raumtemperatur, immer nur das primäre Kondensationsprodukt mit der Struktur 3.Dies konnte durch Methylierung zu den entsprechenden Methylmercaptoverbindungen 6 nachgewiesen werden. Weitere zu 36 analoge Salze sollten aber leicht durch Umsetzung der Methylmercaptoverbindungen 6 mit Malonitril-Natrium (1)zugänglich sein.

---

47) 37 ist in Äthanol sehr schwer löslich.

Über Cyankohlenstoffsäuren der Struktur 36 ist in den letzten Jahren intensiv von einer Forschergruppe bei E.I.du Pont de Nemours gearbeitet worden. Sie stellten derartige Verbindungen durch Kondensation von Malonitril-Natrium und Tetracyanäthylen her[48]. Der vorstehend beschriebene Weg sollte die Synthese einer größeren Anzahl neuer Cyankohlenstoffsäuren ermöglichen. Da diese Aspekte aber außerhalb des gestellten Themas lagen, wurden sie nicht weiter verfolgt.

---

48) Vgl. z.B. Sammelreferat T.L.Cairns und B.C.Mc Kusick, Angew.Chem. 73, 520 (1961)

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit den Geräten der Firma Perkin-Elmer (PE 221 und PE 237), die NMR-Spektren mit dem Gerät A-60 und A-60A der Varian Associates und die UV-Spektren mit dem Zeiss PMQ II aufgenommen. Die angegebenen Schmelzpunkte (Linströmblock) sind nicht korrigiert. Die als Ausgangsmaterial eingesetzten Thion- und Dithioester stellten wir in der Regel aus den entsprechenden Nitrilen über die Imido- bzw. Thioimidoester her[49], Thionameisensäureäthylester aus Orthoameisensäureäthylester[50]. Durch Methylierung des aus dem Handel bezogenen Kaliumtrithiocarbonats und Kaliumäthylxanthats erhielten wir die verwendeten Thiokohlensäureester.

1. Darstellung der Alkalisalze 3 und 8 (vgl. Tabelle I,III,IX)

Zu einer Lösung von 0,1 Mol Alkaliäthylat in 75 ml abs. Äthanol gibt man bei 0° C unter Rühren 0,1 Mol des betreffenden Malonsäurederivates und anschließend 0,1 Mol Dithio- oder Thionester. Die Reaktion beginnt sofort, wie die Mercaptanabspaltung beim Einsatz von Dithioestern anzeigt. Anschließend wird noch 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Während dieser Zeit fallen die Alkalisalze 3 bzw. 8 in der Regel kristallin aus. Nach dem Abfiltrieren wäscht man die Kristalle mit abs. Äther aus und gewinnt durch Einengen der Mutterlauge i.Vak. eine zweite Kristallfraktion. Falls der Rückstand nicht sofort durchkristallisiert, wird mit Äther oder Petroläther angerieben. Die so gewonnenen Salze sind laut IR-Spektrum bereits sehr rein und können ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt werden. Lediglich zur Analyse wurden die Salze 3 aus Butanol oder Butanol-Äther umkristallisiert, ihre analytischen Daten sind in Tabelle IX zusammengefaßt. Die Alkalisalze 8 wurden nur durch IR-Spektren charakterisiert und in Form ihrer freien Säuren zur Elementaranalyse gegeben.

49) C.S.Marvel, P.de Radzitzky und J.J.Brader, J.Amer.chem. Soc. 77, 5997 (1955), für weitere nach dieser Methode gewonnene Ester vgl. R.Mayer, S.Scheithauer und D.Kunz, Chem.Ber. 99, 1406 (1966)

50) R.Mayer und H.Berthold, Z.Chem. 3, 310 (1963)

Nr.	R	M	Ausgangs-ester	Ausbeute in %	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse C Ber.	C Gef.	H Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.
3a	CH_3	K	$CH_3CSSC_2H_5$	98	$KC_5H_3N_2S$ (162,3)	36,99	37,20	1,86	1,95	17,24	16,93
	CH_3	K	$CH_3CSOC_2H_5$	95							
	CH_3	Na	$CH_3CSSC_2H_5$	85							
	CH_3	Na	$CH_3CSOC_2H_5$	95							
3b	C_6H_5	K	$C_6H_5CSSCH_3$	98	$KC_{10}H_5N_2S$ (224,3)	53,54	53,37	2,24	1,95	12,49	12,38
	C_6H_5	K	$C_6H_5CSOCH_3$	85							
	C_6H_5	Na	$C_6H_5CSSCH_3$	95							
3c	$C_6H_5CH_2$	K	$C_6H_5CH_2CSSC_2H_5$	90	$KC_{11}H_7N_2S$ (238,4)	55,41	55,39	2,96	3,08	11,74	11,68
3d	nC_3H_7	K	$n\text{-}C_3H_7CSSC_2H_5$	96	$KC_7H_7N_2S$ (190,3)	44,18	44,45	3,69	3,71	15,24	15,05
3e	iC_3H_7	K	$i\text{-}C_3H_7CSSC_2H_5$	95	$KC_7H_7N_2S$ (190,3)	44,18	43,98	3,69	3,93	15,24	14,63
3f	H	K	$HCOSC_2H_5$	88	KC_4HN_2S (148,2)	32,40	32,15	0,68	1,01	18,90	18,72
3g	OC_2H_5	K	$C_2H_5OCSSCH_3$	90	$KC_6H_5N_2OS$ (192,3)	37,42	37,73	2,62	2,63	14,57	14,46
3h	SCH_3	K	$CH_3SCSSCH_3$	66	$KC_5H_3N_2S_2$ (194,3)	30,90	31,01	1,55	1,71	14,43	14,63

Tabelle IX : Alkalisalze in 2-Stellung substituierter 2-Mercapto-1-cyan-acrylnitrile 3

Nr.	R	R'	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. %	Formel (Mol.Gew.)	Analyse C Ber.	C Gef.	H Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.	S Ber.	S Gef.
6a	CH_3	CH_3	Äther	36,5	60	$C_6H_6N_2S$ 138,1	52,17	52,01	4,38	4,51	20,28	19,99	23,17	23,06
6b	CH_3	C_6H_5-CH_2	Äthanol	96,5	70	$C_{12}H_{10}N_2S$ 214,2	67,28	67,46	4,71	4,74	13,08	12,70	14,94	14,85
6c	C_6H_5	CH_3	Äther	98	60	$C_{11}H_8N_2S$ 200,2	65,99	65,78	4,03	4,04	13,99	13,84	15,98	16,26
6d	C_6H_5-CH_2	CH_3	Wasser/ Äthanol	73,5	95	$C_{12}H_{10}N_2S$ 214,2	67,28	67,60	4,71	4,74	13,08	13,08	14,94	15,11
6e	H	CH_3	Äther	77	35	$C_5H_4N_2S$ 124,1	48,39	47,95	3,25	3,32	22,58	22,03	25,79	26,11
6f	OC_2H_5	CH_3	Wasser/ Äthanol	47	60	$C_7H_8N_2OS$ 168,2	50,00	50,09	4,80	4,79	16,66	16,03	19,04	19,36
6g[51]	SCH_3	CH_3	Methanol	78	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle X: In 2-Stellung substituierte 2-Methyl(oder Alkyl)mercapto-1-cyan-acrylnitrile 6

51) 6g wurde bereits aus Malonitril, Schwefelkohlenstoff und Methyljodid erhalten: H.D.Edwards und J.D.Kendall, Amer.Pat. 2533233 (1950); C.A. 45, 2804 (1951); R.Gompper und W.Töpfl, Chem.Ber. 95, 2868 (1962).

2. Darstellung der in 2 Stellung substituierten 2-Methyl-(oder Alkyl)mercapto-1-cyan-acrylnitrile 6 (vgl. Tabelle II und X)

Zu einer Lösung von 0,1 Mol der Alkalisalze 3 in etwa 100 ml Äthanol gibt man unter Rühren im Verlaufe von 15 Min. 0,12 Mol Methyljodid und läßt 2 Std. bei Raumtemperatur stehen. Falls das Salz 3 in der angegebenen Menge Äthanol nicht klar löslich ist, setzt man etwas Wasser zu. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen und der Rückstand mit Wasser verrieben. Die gebildeten Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser geweschen und wie in Tabelle X angegeben umkristallisiert.

3. Darstellung der 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 9 (vgl. Tabelle IV)

2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylnitril (9a)

0,05 Mol des nach der allgemeinen Vorschrift gewonnenen Kaliumsalzes 8a (vgl. S.59) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 20 ml konz. HCl versetzt. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle werden abfiltriert und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. 68 % Ausb., Schmp. 71°.

$C_7H_9NO_2S$ (171,2) Ber.: C 49,12 H 5,30 N 8,18
Gef.: C 49,69 H 5,38 N 8,34

2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylsäureäthylester (9b)[52]

0,05 Mol des Kaliumsalzes 8b (vgl. S.59) werden in 50 ml Wasser gelöst, mit 20 ml konz. HCl versetzt und zweimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt. Der über $CaCl_2$ getrocknete Ätherextrakt wird vom Lösungsmittel befreit und der ölige Rückstand i.Vak. fraktioniert. Gelbe Flüssigkeit, 35 % Ausb., Sdp.$_{12}$ 124–125°.

$C_9H_{14}SO_4$ (218,2) Ber.: C 49,54 H 6,47
Gef.: C 49,04 H 6,38

52) 9b wurde bereits von V.S.K.Mitra, J.Indian chem.Soc. 15, 31 (1938), C.A. 32, 4945 (1938) durch Umsetzung von Acetylmalonsäurediäthylester mit H_2S erhalten.

2-Mercapto-2-methyl-1-carbamoyl-acrylnitril (9c)

Analog zu 9a aus dem Kaliumsalz 8c (vgl. S.59). Feine gelbe Nadeln aus Wasser, 73 % Ausb. Schmp. 127-128°.

$C_5H_6N_2OS$ (143,1) Ber.: C 42,25 H 4,26 N 19,71
Gef.: C 42,22 H 4,39 N 19,33

4. Darstellung der 2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-(oder carbamoyl)-acrylsäurederivate 10 (vgl. Tabelle V)

2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylnitril (10a)

Wie zur Darstellung von 6 (vgl. S.62) beschrieben, erhält man aus 0,1 Mol des Kaliumsalzes 8a 16,3g (88% d.Th.) des cis-trans-Isomerengemisches 10a (Schmp. 122-123°). Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Waschen der ausgefallenen Kristalle mit Äther liefert eines der beiden Isomeren in reiner Form. Farblose Kristalle, Schmp. 131°.

$C_8H_{11}NO_2S$ (185,2) Ber.: C 51,88 H 5,99 N 7,56
Gef.: C 51,75 H 5,94 N 7,59

2-Methylmercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylsäure-äthylester (10b)

0,1 Mol des Kaliumsalzes 8b werden analog zur Darstellung von 6 mit CH_3J methyliert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. verbleibt ein halbfester Rückstand, den man in Wasser-Äther aufnimmt. Die getrocknete Ätherphase hinterläßt ein Öl, das fraktioniert wird. Dunkelrote Flüssigkeit, 50 % Ausb. $Sdp._1$ 94-95°.

$C_{10}H_{16}O_4S$ (232,2) Ber.: C 51,72 H 6,94 S 13,78
Gef.: C 51,73 H 7,10 S 13,77

2-Methylmercapto-2-methyl-1-carbamoyl-acrylnitril (10c)

Analog zur allg. Vorschrift für 6 wurde das Kaliumsalz 8c methyliert. Hellgelbe Nadeln, 60 % Ausb. Schmp. 149°.

$C_6H_8N_2OS$ (156,1) Ber.: C 46,15 H 5,16 N 17,94
Ger.: C 46,15 H 5,28 N 18,01

5. Darstellung von Pyrazolen und Isoxazol aus 2-Methylmercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrilen 6

3-Amino-1,5-dimethyl-4-pyrazolcarbonitril (13)

1,38g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a) werden in 10 ml Äther gelöst und unter Rühren mit 0,46g (0,01 Mol) Methylhydrazin versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion läßt man 2 Std. bei Raumtemperatur stehen und dampft i.Vak. ein, 1,25g (92% d.Th.) gelbliche Kristalle, die sich aus CCl_4 umkristallisieren lassen: Schmp. 131°.

$C_6H_8N_4$ (136,2) Ber.: C 52,92 H 5,92 N 41,15
Gef.: C 52,78 H 5,99 N 40,86

Charakteristische IR-Banden: 2,96 µ, 3,01 µ, 3,12 µ, (ν-NH_2); 4,52 µ (ν-C≡N); 6,08 µ (δ-NH_2).

3-Amino-1-methyl-5-phenyl-4-pyrazolcarbonitril (16)

2,00g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-phenyl-1-cyan-acrylnitril (6c) werden mit 0,46g (0,01 Mol) Methylhydrazin analog zu 13 umgesetzt. 1,55 g (79% d.Th.) weißer Kristalle, die sich aus Äthanol umkristallisieren lassen. Schmp. 158°.

$C_{11}H_{10}N_4$ (198,2) Ber.: C 66,65 H 5,09 N 28,27
Gef.: C 66,46 H 5,03 N 28,25

Charakteristische IR-Banden: 2,95 µ, 3,03 µ, 3,12 µ (ν-NH_2); 4,48 µ (ν-C≡N); 6,07 µ (δ-NH_2).

5-Amino-3-methyl(oder phenyl)-1-phenyl(oder H)-4-pyrazolcarbonitrile 12a,12b,15

Die bekannten Pyrazole 12a,12b,15 wurden analog zu 13 in Äthanol als Lösungsmittel hergestellt. 12a:95% Ausb.

Schmp. 162° (aus Essigester), Lit.[18c] 163° (aus Äthanol-Wasser). 12b: 96 % Ausb., Schmp. 128° (aus CCl_4), Lit.[18c] 131-133° (aus Wasser). 15: 95 % Ausb., Schmp. 201° (aus Wasser), Lit.[18d] 200°(aus Wasser).

5-Amino-3-methyl-4-isoxazolcarbonitril (17)

1,38g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a) werden nach der Vorschrift von Taylor und Garcia[19b] mit 0,70g (0,01Mol) Hydroxylaminhydrochlorid umgesetzt. 1,0g (73% d.Th.) weiße Nadeln aus Äthanol-Wasser, Schmp. 220° (Lit.[19b] 222-224°).

6. Darstellung von Pyrimidinen aus 2-Methylmercapto-2-alkyl(oder aryl)-1-cyan-acrylnitrilen 6 (vgl. Tabelle VI)

2,4-Diamino-6-methyl-5-pyrimidincarbonitril (18a)

0,23g (0,01 Mol) Natrium werden in 10 ml abs. Äthanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,96g (0,01 Mol) fein zerriebenem Guanidinhydrochlorid versetzt. Nach etwa 30 Min. filtriert man das ausgefallene NaCl ab und gibt zu dem Filtrat 1,38g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (6a). Unter Abspaltung von CH_3SH beginnt sofort eine schwach exotherme Reaktion und die Kristallisation von 18a. Nach dem Stehenlassen über Nacht werden 1,20g (80% d.Th.) gelbe Kristalle abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 292°.

$C_6H_7N_5$ (149,2)	Ber.:	C	48,31	H	4,73	N 46,96
	Gef.:	C	47,77	H	4,75	N 46,52

4-Amino-6-methyl-2-phenyl-5-pyrimidincarbonitril (18b)

Analog zu 18a erhält man aus 1,57g (0,01 Mol) Benzamidinhydrochlorid und 0,01 Mol 6a 1,23g (60% d.Th.) gelbe Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol cremefarben sind. Schmp. 186-187°.

$C_{12}H_{10}N_4$ (210,2) Ber.: C 68,55 H 4,79 N 26,65
Gef.: C 67,91 H 4,68 N 27,07

4-Amino-2,6-diphenyl-5-pyrimidincarbonitril (18c)

Analog 18a erhält man aus 0,01 Mol Benzamidinhydrochlorid und 2,0g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-phenyl-1-cyan-acrylnitril (6c) 2,17g (80% d.Th.) fast weiße Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 214,5°.

$C_{17}H_{12}N_4$ (272,3) Ber.: C 74,98 H 4,44 N 20,58
Gef.: C 74,57 H 4,43 N 20,65

4-Amino-2-phenyl-6-benzyl-5-pyrimidincarbonitril (18d)

Analog zu 18a erhält man 0,01 Mol Benzamidinhydrochlorid und 2,14g (0,01 Mol) 2-Methylmercapto-2-benzyl-1-cyan-acrylnitril (6b) 2,10g (75% d.Th.) fast weiße Blättchen, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 187°.

$C_{18}H_{14}N_4$ (286,3) Ber.: C 75,50 H 4,93 N 19,57
Gef.: C 75,24 H 5,08 N 19,52

7. Darstellung von Thiophenen aus den Alkalisalzen der 2-Mercapto-2-methyl(oder phenyl)-1-cyan-acrylnitrile 3 (vgl. Tabelle VII)

3-Amino-5-methyl-2-äthoxycarbonyl-4-thiophencarbonitril (22a)

1,46g (0,01 Mol) des Natriumsalzes von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (3a) werden in 10 ml abs.Äthanol gelöst und nach Zusatz von 1,23g (0,01 Mol) Chloressigsäureäthylester sowie 1,0g Triäthylamin 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittel und Zugabe von etwas Wasser hinterbleiben 1,72g (80% d.Th.) braune Kristalle, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol cremefarben sind. Schmp. 140°.

$C_9H_{10}N_2O_2S$ (210,2) Ber.: C 51,42 H 4,80 N 13,33 S 15,22
Gef.: C 50,96 H 4,57 N 13,40 S 15,25

3-Amino-5-methyl-2-benzoyl-4-thiophencarbonitril (22b)

Wie unter 22a beschrieben erhält man aus 1,46g (0,01 Mol) 3a und 1,55g (0,01 Mol) Chloracetophenon 1,70g (70% d.Th.) gelbe Kristalle, die teilweise schon aus der Reaktionsmischung ausfallen und sich aus Äthanol umkristallisieren lassen. Schmp. 153°.

$C_{13}H_{10}N_2OS$ (242,2) Ber.: C 64,46 H 4,16 N 11,57 S 13,21
Gef.: C 64,38 H 4,22 N 11,49 S 13,43

3-Amino-5-methyl-2-cyan-4-thiophencarbonitril (22c)

Wie unter 22a beschrieben erhält man aus 1,46g (0,01 Mol) 3a und 0,76g (0,01 Mol) Chloracetonitril 1,08g (66% d.Th.) hellbraune Kristalle, die aus Acetonitril umkristallisiert werden. Schmp. 221°.

$C_7H_5N_3S$ (163,1) Ber.: C 51,54 H 3,09 N 25,76 S 19,62
Gef.: C 51,07 H 3,13 N 25,20 S 19,51

3-Amino-5-phenyl-2-acetyl-4-thiophencarbonitril (22d)

2,24g (0,01 Mol) des Kaliumsalzes von 2-Mercapto-2-phenyl-1-cyan-acrylnitril (3b) werden in 25 ml abs. Äthanol gelöst und nach Zusatz von 1,37g (0,01 Mol) Bromaceton über Nacht stehengelassen. Die Kristallisation beginnt nach einigen Minuten. Die Aufarbeitung analog zu 22a liefert 1,71g (71% d.Th.) dunkelgelbe Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 171°.

$C_{13}H_{10}N_2OS$ (242,2) Ber.: C 64,46 H 4,16 N 11,57 S 13,21
Gef.: C 63,98 H 4,10 N 11,16 S 13,35

8. Darstellung der 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile 23 mit Chloramin (vgl. Tabelle VIII und XI)

In eine Lösung von 20,0g Natriumhydroxid in 100 ml Wasser wird nach Zugabe von 100g Eiswürfeln 14,0g Chlor eingeleitet. Die so erhaltene Natriumhypochlorit-Lösung wird erneut mit 100g Eiswürfeln versetzt und im Eisbad 10 Min. mit einer UV-Analysenlampe bestrahlt. Anschließend gibt man unter Rühren im Verlaufe von ca. 5 Min. 10g einer auf 0° vorgekühlten, 4,25%igen wässrigen Ammoniaklösung zu. Bei allen Operationen muß eine Temperatur von 0° C eingehalten werden. Sogleich nach der Herstellung wird diese noch Eisstücke enthaltende Lösung mit 0,1 Mol eines Alkalisalzes 3 (gelöst in 100 ml Wasser von 0°C) versetzt. Die Reaktion beginnt augenblicklich unter Abscheidung der kristallinen 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile 23. Nach zweistündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Die so erhaltenenIsothiazole sind nahezu analysenrein.

9. Darstellung der 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile 23 mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure

1,13g (0,01 Mol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure[53] werden in 10 ml Wasser gelöst und mit 1,50g (0,015 Mol) Kaliumbicarbonat neutralisiert. Zu dieser Lösung gibt man 0,01 Mol eines Alkalisalzes 3 in 10 ml Wasser. Die Reaktion beginnt sofort unter Abscheidung der 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile 23.

23a Rohausb. 78 %, Schmp. 153°, Reinausb. 35 % (nach Sublim.) Schmp. 176°.

23b Rohausb. 80 %, Schmp. 175°, Reinausb. 26 % (aus Äthanol), Schmp. 198°.

23c Rohausb. 61 %, Schmp. 175°, Reinausb. 50 % (aus Äthanol), Schmp. 176°.

23d Rohausb. 52 %, Schmp. 90°, Reinausb. 20 % (aus Äthanol), Schmp. 144°.

---

53) G. Brauer, Handbuch der präparativen anorganischen Chemie, S. 457, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1960)

Nr.	R	Ausb. %	umkrist. aus	Schmp. °C	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse C Ber.	C Gef.	H Ber.	H Gef.	N Ber.	N Gef.	S Ber.	S Gef.
23a	CH_3	86	Äthanol	176	$C_5H_5N_3S$ (139,1)	43,17	42,67	3,62	3,71	30,21	29,92	23,00	23,24
23b	OC_2H_5	77	Äthanol	198	$C_6H_7N_3OS$ (169,1)	42,60	42,03	4,17	4,22	24,85	24,65	18,92	18,99
23c	SCH_3	72	Äthanol	176	$C_5H_5N_3S_2$ (171,1)	35,09	34,70	2,95	3,17	24,56	24,32	37,40	38,02
23d	CH_2-C_6H_5	93	Äthanol	144	$C_{11}H_9N_3S$ (215,2)	61,39	61,19	4,22	4,41	19,53	19,35	14,87	15,04
23e	C_6H_5	80	Benzol	128,5	$C_{10}H_7N_3S$ (201,2)	59,70	59,27	3,51	3,39	20,89	20,72	15,91	16,21
23f	i-C_3H_7	84	Wasser/ Äthanol	83	$C_7H_9N_3S$ (167,2)	50,29	49,84	5,43	5,55	25,14	24,55	19,14	19,40
23g	n-C_3H_7	87	Wasser/ Äthanol	124	$C_7H_9N_3S$ (167,2)	50,29	50,25	5,43	5,46	25,14	24,83	19,14	19,36

Tabelle XI : 3-Amino-4-isothiazolcarbonitrile 23

10. 3-Amino-4-äthoxycarbonyl-5-methyl-isothiazol (25)

Wie vorstehend beschrieben erhält man aus 2,09g (0,01 Mol) Kaliumsalz des 2-Mercapto-2-methyl-1-äthoxycarbonyl-acrylnitril (8a) mit Chloramin 0,44g (23% d.Th.) hellbraune Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 127°. Mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure wurde kein Isothiazol erhalten.

$C_7H_{10}N_2O_2S$ (186,2) Ber.: C 45,16 H 5,41 N 15,05 S 17,19
Gef.: C 44,89 H 5,12 N 15,44 S 17,46

Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,91 µ, 3,05 µ, 3,15 µ (ν-NH_2); 5,92µ (ν-C=O); 6,18 µ(δ-NH_2); 6,48µ, 6,82 µ, 7,15 µ.

11. 3-[Äthoxymethylen]amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril (26)

1,39g (0,01 Mol) 3-Amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril (23a) werden in einer Mischung von 10 ml Orthoameisensäureäthylester und 10 ml Acetanhydrid 3 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird i.Vak. unter Zusatz von abs. Äthanol mehrmals eingedampft. 1,77g (90 % d.Th.) hellbraune Kristalle, die aus abs. Äthanol umkristallisiert werden. Cremefarbene Blättchen, Schmp. 76°.

$C_8H_9N_3OS$ (195,2) Ber.: C 49,23 H 4,65 N 21,53 S 16,40
Gef.: C 48,80 H 4,30 N 21,23 S 17,03

Charakteristische IR-Banden (KBr): 4,47 µ (ν-C≡N); 6,12 µ (ν-C=N); 6,58 µ, 6,94 µ , 7,18 µ, 7,91 µ, 8,25 µ.

12. 6-Amino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (27)

2 ml abs. Äthanol. Ammoniaklösung (bei 0° mit NH_3 gesättigt) werden auf 10 ml verdünnt und mit 1,95g (0,01 Mol) 26 versetzt. Nachdem sich dies gelöst hat, beginnt einige Minuten später die Kristallisation von 27. Nach 30 Min. werden 1,44g (87% d.Th.) cremefarbene Kristalle abfiltriert, die sich aus Äthanol umkristallisieren lassen. Weiße Kristalle, Zersetzung ab 230°.

$C_6H_6N_4S$ (166,1) Ber.: C 43,37 H 3,64 S 19,26
Gef.: C 43,20 H 3,79 S 19,20

13. 6-(5H)Imino-5,7-dimethylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (28a)

Zu einer Lösung von 0,02 Mol Methylamin in 20 ml abs. Äthanol gibt man 1,95g (0,01 Mol) 26. Nach zweistündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird i.Vak. eingedampft. Es hinterbleiben 1,80g (100 % d.Th.) hellbraune Kristalle, die durch Umkristallisieren aus Ligroin rein weiß werden. Schmp. 147-148°.

$C_7H_8N_4S$ (180,2) Ber.: C 46,66 H 4,48 S 17,76
Gef.: C 46,23 H 4,45 S 18,27

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,06 µ (ν-NH); 6,12 µ, 6,29 µ (ν-C=N).

14. 6-Methylamino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (29a)

1,80g (0,01 Mol) 28a werden in 20 ml Wasser 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend dampft man i.Vak. ein und isoliert 29a fast quantitativ. Gelbliche Kristalle (aus Acetonitril), Schmp. 246-247° .

$C_7H_8N_4S$ (180,2) Ber.: C 46,66 H 4,48 S 17,76
Gef.: C 46,21 H 4,46 S 18,26

Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,11 µ (ν-NH); 6,32 µ; 6,45 µ; 6,65 µ.

15. 5-Amino-6-(5H)-imino-7-methylisothiazolo[3,4-d]pyrimidin (28b)

Zu einer Lösung von 0,64g (0,02 Mol) wasserfreiem Hydrazin in 20 ml abs. Äthanol gibt man 1,95g (0,01 Mol) 26. Nach einer schwachen exothermen Reaktion beginnt die Abscheidung hellbrauner Kristalle. Nach einstünd. Stehenlassen wird i.Vak. eingedampft: Gesamtausbeute 1,75g (96 % d.Th.). Hellgelbe Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. 234-235°.

$C_6H_7N_5S$ (181,2) Ber.: C 39,78 H 3,89 S 17,66
Gef.: C 39,23 H 4,03 S 17,74
Charakteristische IR-Banden (KBr): 2,92 µ; 3,06 µ; 6,35 µ (sehr breit); 6,65 µ ; 8,30 µ.

16. 6-Hydrazino-7-methylisothiazolo [3,4-d] pyrimidin (29b)

1,81g (0,01 Mol) 28b werden in 20 ml 0,1 N NaOH 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Substanz geht dabei nicht in Lösung und wird anschließend quantitativ abfiltriert. Hellgelbe Kristalle (aus Dimethylformamid), Schmp. 270°.
$C_6H_7N_5S$ (181,2) Ber.: C 39,78 H 3,89 S 17,66
Gef.: C 39,92 H 4,08 S 17,79
Charakteristische IR-Banden(KBr): 2,95 µ; 3,05 µ; 6,28 µ; 6,39 µ; 8,26 µ.

17. 3-[Phenylhydrazinomethylen]amino-5-methyl-4-isothiazolcarbonitril (30)

Zu einer Lösung von 1,08g (0,01 Mol) Phenylhydrazin in 20 ml abs. Äthanol gibt man 1,95g (0,01 Mol) 26. Nach zweistündigem Stehenlassen werden 2,20g (85% d.Th.) braune Kristalle abfiltriert, Schmp. 155° (aus Äthanol).
$C_{12}H_{11}N_5S$ (257,3) Ber.: C 56,02 H 4,31 S 12,44
Gef.: C 55,81 H 4,20 S 12,92
Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,15 µ(breit); 4,50 µ (ν-C≡N); 6,06 µ; 6,58 µ (in 31 nicht vorhanden).

18. 6-Phenylhydrazino-7-methylisothiazolo [3,4-d] pyrimidin (31)

1,29g (0,05 Mol) 30 werden in 20 ml abs. Äthanol nach Zusatz von 0,5g Triäthylamin 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend engt man i.Vak. ein und filtriert 0,88g (69% d.Th.) gelbe Kristalle ab. Schmp. 175°(aus Äthanol).

$C_{12}H_{11}N_5S$ (257,3) Ber.: C 56,02 H 4,31 S 12,44
Gef.: C 55,79 H 4,42 S 12,87
Charakteristische IR-Banden (KBr): 3,13 μ(breit); 6,04 μ.

19. 2-Chlor-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (33)

Zu 9,66g (0,07 Mol) 2-Methyl-2-methylmercapto-1-cyan-acrylnitril (6a) in 100 ml Chloroform tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur im Verlaufe von 30 Min. 19,0g (0,14 Mol) Sulfurychlorid. Nach weiteren 60 Min. wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand an der Wasserstrahlpumpe fraktioniert. Sdp.$_{11}$ 83° (Lit.Sdp.$_{15}$ 92° [44]) 6,3g (71% d.Th.) einer hellgelben Flüssigkeit.
$C_5H_3N_2Cl$ (126,5) Ber.: C 47,48 H 2,37 N 22,13 Cl 28,02
Gef.: C 46,98 H 2,46 N 21,62 Cl 28,53

20. Methyläthoxymethylenmalondinitril (35)

1,26g (0,01 Mol) 2-Chlor-2-methyl-1-cyan-acrylnitril (33) werden in 20 ml abs. Äther unter Zusatz von 1 ml abs. Äthanol über Nacht stehengelassen. Die ausgefallenen weißen Kristalle (0,7g, 52% d.Th.) werden abfiltriert und aus abs. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 88° (Lit.[45] 87° aus abs. Äthanol).

21. Bis-1-methyl-2,2-dicyanäthylen-sulfid (32)

Weg a: Zu einer Lösung von 1,98g (0,02 Mol) Phosgen in 15 ml Methylenchlorid gibt man bei 0° C unter Rühren im Verlaufe von ca. 10 Min. 3,24g (0,02 Mol) des Kaliumsalzes von 2-Mercapto-2-methyl-1-cyan-acrylnitrils (3a) und filtriert nach weiteren 2 Std. bei Raumtemperatur vom ausgefallenen KCl ab. Das eingeengte Filtrat hinterläßt 2,05g (93% d.Th.) braune Kristalle, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 82°.

$C_{10}H_6N_4S$ (214,2) Ber.: C 56,07 H 2,82 S 14,94
Gef.: C 56,04 H 2,83 S 15,35

Charakteristische IR-Banden: 4,43 μ(ν-C≡N); 6,46μ (ν-C=C).

Weg b: Zu einer Lösung von 1,62g (0,01 Mol) 25a in 40 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur in ca. 10 Min. 1,26g (0,01 Mol) 33. Nach weiteren 30 Min. wird das ausgefallene KCl abfiltriert, das Lösungsmittel i.Vak. eingedampft und die hinterbleibenden braunen Kristalle (1,56g, 73% d.Th.) aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 82°. Laut IR-Spektrum identisch mit Verbindung nach Weg a.

22. Natriumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens (36a)

Weg a: Zu einer Lösung von 0,1 Mol Natriumalkoholat (2,3g Natrium in 75 ml abs. Äthanol) gibt man bei 0° C unter Rühren 0,1 Mol (6,6g) Malonitril und 0,05 Mol (6,0g) Dithioessigsäureäthylester. Es beginnen schon nach einigen Minuten Kristalle auszufallen. Nach zweistünd. Stehenlassen bei Raumtemperatur werden die Kristalle abfiltriert, das Filtrat eingeengt, und die gesamten Kristalle mit Äther gewaschen. Die so erhaltenen gelben Kristalle, 12,0g (61% d.Th.), wurden zur Reinigung in Aceton gelöst und mit Äther ausgefällt.

$NaC_8H_3N_4 \cdot H_2O$ (196,2) Ber.: C 48,96 H 2,55 N 28,57
Gef.: C 48,76 H 2,47 N 28,14

Weg b: Zu einer Lösung von 0,1 Mol Natriumalkoholat (2,3g Natrium in 75 ml abs. Äthanol) gibt man bei 0° C unter Rühren 0,1 Mol (6,6g) Malonitril und 0,1 Mol (13,8g) 2-Methyl-2-methylmercapto-1-cyan-acrylnitril (6a). Nach zweistünd. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgedampft und der gelbe kristalline Rückstand, 17,60g (90% d.Th.), mit Äther nachgewaschen. Durch Lösen in Aceton und Ausfällen mit Äther erhält man hellgelbe Kristalle.

$NaC_8H_3N_4 \cdot H_2O$ (192,2) Ber.: C 48,96 H 2,55 N 28,57
Gef.: C 48,94 H 2,57 N 28,16

23. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3,3-tetracyan-1-propens (36b)

Analog zu 36a erhält man das Kaliumsalz aus 0,1 Mol Kaliumalkoholat (3,9g Kalium in 75 Mol abs. Äthanol), 6,6g Malonitril (0,1Mol) und 6,0g (0,05 Mol) Dithioessigsäureäthylester. Gelbe Kristalle, die sich aus Butanol umkristallisieren lassen. 12,20g (63% d.Th.)

$KC_8H_3N_4$ (194,2) Ber.: C 49,47 H 1,74 N 28,66
Gef.: C 49,38 H 1,64 N 28,82

24. Kaliumsalz des 2-Methyl-1,1,3-tricyan-3-carbamoyl-1-propens (37)

Zu einer Lösung von 0,1 Mol Kaliumalkoholat (3,9g Kalium in 75 ml abs. Äthanol) gibt man bei 0° C unter Rühren 0,1 Mol (8,4g) Cyanacetamid und 0,1 Mol (13,8g) 2-Methyl-2-methylmercapto-1-cyan-acrylnitril (6a). Es fallen sofort gelbe Kristalle aus. Nach zweistünd. Stehenlassen bei Raumtemperatur werden die Kristalle abfiltriert, das Filtrat eingeengt und die gesamten Kristalle, 16,0g (78% d.Th.), mit Äther nachgewaschen. Die so erhaltenen hellgelben Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert.

$KC_8H_5N_4O$ (212,3) Ber.: C 45,29 H 2,37 N 26,39
Gef.: C 45,17 H 2,45 N 26,07

Lebenslauf

Am 15. Juli 1939 wurde ich als älteste Tochter des Kaufmanns Subbaraman Peshkar und seiner Ehefrau Lakshmi,geb. Shastri in Bombay,Indien, geboren.

Von 1944 bis 1954 besuchte ich die St.Anne's High Scholl in Bombay, die ich mit dem"Secondary School Certificate Examination" verließ und anschließend bis 1958 das 'Jai Hind College' an der Universität in Bombay, wo ich die "Indermediate Science Examination" im Sommer 1956 bestand. Im Juni 1958 wurde mir der Grad eines B.Sc. (für Chemie) verliehen. Von Juli 1958 bis Ende 1959 war ich als Chemie-Assistentin im analytischen und Kontrollaboratorium einer pharmazeutischen Fabrik in Bombay tätig.

Ab März 1960 arbeitete ich ein halbes Jahr als Praktikantin bei den Farbwerken Höchst, Frankfurt/M. Im W.S. 1960/61 setzte ich mein Studium am Pharmazeutischen Institut in Basel (Schweiz) fort. Während der Semesterferien habe ich eine kurze Praktikantenzeit in der Kaiser-Apotheke in Frankfurt /M absolviert. Seit W.S. 1962/63 studiere ich an der Philipps-Universtität in Marburg. Wegen Krankheit mußte ich mein Studium von Oktober 1963 bis Januar 1965 unterbrechen. Danach nahm ich es am hiesigen Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie wieder auf und legte die Ergänzungsprüfung bei Prof.Dr.Th.Severin im Juni 1965 ab. Seit Juli 1965 arbeite ich an der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof.Dr.K.Hartke.

Meine akademischen Lehrer in Deutschland waren die Herren Professoren: Böhme, Hartke, Kirmse, Musso, Nultsch, Schmidt, Severin und von Stosch.